Unterschiede im bakteriziden Verhalten von Serum und Plasma

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Michael Franta

Saarbrücken

1974

Aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität des Saarlandes

Direktor: Prof.Dr.med., Dr.phil.,Dipl.Chem. W. Zimmermann

Unterschiede im bakteriziden Verhalten von Serum und Plasma

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1 9 7 4

vorgelegt von

Michael Franta

geb.am 9.5.1949 in Landau/Pfalz

Dekan: Prof. Dr. med. G. A. Jutzler

Referenten: Prof. Dr. med. Dr. phil. W. Zimmermann
Prof. Dr. med. W. Schneider

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 6. 12. 1974 abgelegt.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung
1.1. Definition der Bakterizidie
2.1. Material und Methodik
3. Ergebnisse der Versuchsreihen
3.1. 1. Versuchsreihe
3.2. 2. Versuchsreihe
3.3. 3. Versuchsreihe
3.4. 4. Versuchsreihe
3.5. 5. Versuchsreihe
3.6. 6. Versuchsreihe
3.7. 7. Versuchsreihe
4. Diskussion der Ergebnisse
4.1. Bakterizides Verhalten des menschl. Serums gegen E. coli
4.2. Unterschiede im bakteriziden Verhalten von Serum und Plasma
4.3. Interpretation der Ergebnisse
4.4. Beziehung zwischen Bakterizidie und Krankheit
5. Zusammenfassung

I. Literaturverzeichnis
II. Übersicht über sämtliche Laborwerte der Probanden
III. Anhang
IV. Lebenslauf

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542725_0079

1.1. Definition der Bakterizidie

Seit Bekanntwerden der keimtötenden Eigenschaften des Blutes im Jahre 1886 durch FODOR wurden zahlreiche Untersuchungen angestellt, um den Mechanismus dieses Phänomens zu klären. Durch die Entdeckung der Immunität wurden hier auch beamtliche Erfolge erzielt und die zur Keimtötung führenden Vorgänge erkannt. Allein damit jedoch war die natürliche Serumbakterizidie letztlich nicht zu klären. Auch die umstrittene These METSCHNIKOFFS, das Verschwinden der Bakterien sei eine reine Phagocytoseleistung der Leukocyten, trifft nur zu einem Teil zu. Es empfiehlt sich deshalb in einem kurzen historischen Abriss die Vielzahl der Erkenntnisse aufzuzeigen und damit gleichzeitig die Aufgabe vorliegender Arbeit abzugrenzen.

FODOR widerlegte die Behauptung von PASTEUR VAN DER BROEK und BILLROTH, daß das menschliche Blut normalerweise Bakterien enthalte und bemerkte hierbei, daß umgekehrt injizierte Bakterien (Bakt. subtilis) nach kurzer Zeit aus dem Blut verschwanden. NUTTAL bewies zwar die Phagocytosebeteiligung der Leukocyten, da er 30-50% der injizierten Milzbrandbazillen in den Leukocyten incorporiert wiederfand, gleichzeitig aber fand er in leukocytenarmen Körperlüssigkeiten ebenfalls hohe Bakterizidieraten.

NISSEN verwendete durch Peptoninjektion oder $MgSO_4$-Zugabe ungerinnbar gemachtes Blut. Das Peptonblut tötete "Coccus aquatilis", Vibrio cholerae und Bakterien des Typhus abdominalis mit Sicherheit vollständig ab, während Pneumokokken zum Teil überlebten. Das $MgSO_4$-Blut tötete nicht einmal mehr den "Coccus aquatilis" vollständig ab. Da NISSEN dazu neigte,

hierin eine Funktion der Leukocyten in Zusammenhang mit deren Degeneration während der Gerinnung zu sehen, stellte er vollkommen zellfreies Pferdeplasma her und fand totale Abtötung bei allen verwendeten Keimen (S. typhi, "Coccus aquatilis") außer Milzbrandbazillen, die keine Schädigung erfahren hatten.

Ähnliche Befunde beschrieb GENGOU, der Serum und paraffiniertes Blut verwendete. Das in Paraffin beschichteten Gefäßen aufgefangene und somit ungerinnbar gemachte Blut zeigte keine Bakterizidie gegenüber Milzbrandbazillen. OTTOLENGHI schloß daraus, daß Fibrin bzw. sein Hauptbestandteil, die Thrombocyten, die Rolle eines "Alexins" gegen Bact.anthracis übernehmen. Gleichzeitig konnte er den Einfluß der von Leukocyten produzierten "Leukine" ausschließen. Einschränkend wurde von ihm jedoch erwähnt, daß es ihm nicht gelungen sei, weder inaktiviertes Rinder- noch Hammelserum durch Fibrinzugaben gegen Vibrio cholerae zu reaktivieren. Letztlich führten diese Ergebnisse zu der Lehrmeinung von GRUBER und FUTAKI, die sie auch durch zahlreiche eigene Versuche stützten und die heute allgemein anerkannt ist. (SCHMIDT, Fortschritte der Serologie, 1955) GRUBER und FUTAKI begannen ihre Versuchsreihen mit Serum und Plasma. Es gelang ihnen dann ein klares Plasma herzustellen, das keinerlei zelluläre Bestandteile mehr enthielt und gegen Milzbrandbazillen absolut unwirksam war. Auch GRUBER lokalisierte den wirksamen Stoff in die Blutplättchen, erkannte aber im Gegensatz zu OTTOLENGHI die Eigenständigkeit der Substanz und versah ihn deshalb mit der Bezeichnung "Plakanthracocidin", gegenüber dem ebenfalls bakterizid wirkenden Zerfallsprodukt der Leukocyten, dem "Leucocidin".

GONZENBACH und UEMURA kamen zu gleichen Ergebnissen, nämlich, daß S e r u m starke bakterizide Wirkung auf Milzbrandbazillen hat, während plättchenfreies Oxalatplasma sowie daraus gewonnenes "Serocym" unwirksam sind.

Plättchen allein waren ebenfalls unwirksam. Dies galt allerdings nur für Kaninchenblut, während im Menschenserum bzw. Plasma nur eine geringe bakterizide Wirksamkeit des Serums nachzuweisen war und sich P l a s m a , "Serocym" und Plättchen absolut unwirksam erwiesen. Gab man jedoch zu menschlichem Serum von Kaninchen gewonnene Plättchen, so zeigte jenes eine starke keimtötende Wirkung auf Milzbrandbazillen. Interessant ist, daß in dieser Arbeit nicht nur zwischen Sera verschiedener Individuen differenziert wurde, sondern zusätzlich unterschiedliche Keime bei gleichen Versuchsbedingungen verwendet wurden. So zeigte Ziegen-p l a s m a gegenüber Salmonella typhi stärkere Bakterizidiewirkung als Ziegen-s e r u m . Gleiches Verhalten zeigte auch Menschenserum und Plasma gegenüber Salmonella typhi und paratyphi.

BEHRING und NISSEN erkannten, daß Rattenserum Milzbrandbazillen abtötete, während es gegenüber "Vibrio Metschnikoff" absolut unwirksam war. Dies brachte WILDE zu der Annahme, daß die thermostabilen "Plakanthacocidine" des Kaninchenserums spezifisch bakterizid nur gegen Bakt. anthrakis seien und von der Bakterizidie gegen andere Keime streng zu trennen sei. PIRENNE gelang letztlich der Nachweis, daß die abtötenden Stoffe des Rattenserums nichts mit dessen Komplement und Hämolysinen zu tun haben.

Da weder die X-Lysine nach Wulff, die "Leukine" und das Komplement gerinnungsabhängig sind, muß noch eine

weitere Komponente der natürlichen Serumbakterizidie vorhanden sein, die nur nach der Gerinnung frei wird. Es soll Aufgabe dieser Arbeit sein zu untersuchen ob 1. Serum (Mensch) gegenüber E.coli als Vertreter der gramnegativen Stäbchen bakterizid ist, 2. Unterschiede zwischen Serum und Plasma bestehen und 3. eine Beziehung zu den Gerinnungsfaktoren aufgestellt werden kann.

2.1. Material und Methodik

2.1.1. Herstellung der Bakteriensuspension

Auf Grund einer Reihe von Vorversuchen mit dem Plattenguß-Verfahren, konnten mehrere systematische Fehler ausgeschlossen werden. Zur Herstellung der Bakteriensuspension wurde eine Ampulle lyophilisierter Bakterien eines definierten Colistammes (O: 1 K:1 H:7) aufgeschwemmt und auf Agarplatten überimpft. Jeweils eine mittelgroße Kolonie wurde in 2 ml phys. Kochsalzlösung eingebracht und 1:10 verdünnt. Die einzelnen Verdünnungen wurden in Platten gegossen und nach Bebrütung die Kolonien gezählt. Tabelle 1 zeigt die aus mehreren Vorversuchen durchschnittlich gezählten Kolonien bei verschiedenen Verdünnungen. Auf Grund dieser Untersuchung konnte durch die zum Versuch notwendige Keimzahl im Voraus durch das Verdünnungsverhältnis annähernd festgelegt werden.

2.1.2 Tab. 1 Relation zwischen Verdünnung und gezählten Kolonien

Verdünnung	Gezählte Kolonien
1 : 1	$1{,}33 \times 10^7$
1 : 10	$3{,}30 \times 10^6$
1 : 100	$1{,}15 \times 10^6$
1 : 1 000	$2{,}10 \times 10^5$
1 : 10 000	$4{,}15 \times 10^4$
1 : 100 000	$1{,}56 \times 10^4$
1 : 1 000 000	$3{,}12 \times 10^3$
1 : 10 000 000	$2{,}00 \times 10^2$

Um gleichmäßige Bakterienverteilung in der Suspension zu gewährleisten, wurde die Suspension nach Einbringung der Bakterien eine Stunde mit einem Magnetrührer in Bewegung gehalten. Zur Kontrolle wurden aus einer Suspension 10 verschiedene Proben entnommen und nach Ausguß und Bebrütung gezählt. Die maximale Abweichung betrug 5-8%.

2.2. Serum und Plasma-Gewinnung

Das Serum bzw. Plasma wurde von Patienten entnommen, die zur Abklärung verschiedener Lebererkrankungen, hauptsächlich aber zur Präventivuntersuchung ein klinisches Labor aufsuchten. Eine Übersicht über das gesamte Patientengut mit den ermittelten Laborwerten und den klinischen Diagnosen findet sich im Anhang der Arbeit. Aus technischen Gründen konnte das Serum bzw. Plasma nicht sofort nach der Entnahme verarbeitet werden, son-

dern in einem Zeitraum von 1-3 Stunden danach. In dieser Zeit war das Serum auch schon weitgehend von den corpuskulären Elementen getrennt, wurde aber vor der Verarbeitung trotzdem noch fünf Minuten bei mittlerer Drehzahl zentrifugiert.

Das Plasma wurde durch Zugabe einer proportionalen Menge Heparins während der Entnahme gewonnen. Heparin wurde anderen Antikoagulantien vorgezogen, da die Substanz selbst keinerlei bactericide Wirkung hat, im Gegensatz zu den Ca-fällenden Substanzen Na-citrat und Na-oxalat, die konzentrationsabhängig das Bakterizidieverhalten beeinflussen. (GONZENBACH und UEMURA) Außerdem wird das außerordentlich empfindliche Komplement durch Ca-fällende Stoffe inaktiviert.

Die einzelnen Versuchsreihen wurden mit Bakterienkonzentrationen zwischen 10^3 und 10^6 Keimen/ml durchgeführt. Die jeweils eingesäte Keimzahl wurde bewußt variiert, desgleichen die Menge des zugegebenen Serums bzw. Plasmas, um konzentrationsabhängige Unterschiede im bakteriziden Verhalten mit zu erfassen.

2.3. Herstellung der Platten und Auszählung der Kolonien

Der Ausguß der Platten erfolgte in sterile Petrischalen mit auf 50°C abgekühltem Agar. Die Platten wurden nach dem Mischen der bebrüteten Suspension (1 ml Bakteriensuspension und Serum- bzw. Plasmamenge) mit 5 ml Agar 1 Minute in Achtertouren bewegt und bis zum Erkalten und Festwerden bei Raumtemperatur belassen. Anschließend wurden die Petrischalen 12-18 Stunden im Brutschrank bei 37°C bebrütet und schließlich die Zählung der Kolonienzahl durchgeführt.

Durch Unterlegen einer graduierten Platte wurden die Kolonien je nach Anzahl mit bloßem Auge, Lupe, oder bei höchster Keimdichte unter dem Mikroskop (40-fache Vergr.) gezählt. Zur Kontrolle wurden auch niedere Koloniezahlen, die mit der Lupe gezählt wurden, zusätzlich noch mit dem Mikroskop gezählt und die Ergebnisse verglichen. Dabei zeigte sich, daß bei niederen Kolonienzahlen keine kleinen, von der Lupe nicht erfassbaren Kolonien existieren, die nur bei mikroskopischer Zählung erfaßt würden. Durchschnittlich wurde die Kolonienzahl von 10-20 großen Kästchen gezählt und auf die Gesamtfläche der Platte hochgerechnet, um vergleichbare Absolutwerte zu haben.

Um bei jeder Versuchserie einen Ausgangswert zu haben, wurden ein oder mehrere Leerwerte mitgeführt, die nur die entsprechende Menge der Bakteriensuspension enthielten ohne Zusatz von Serum oder Plasma. Bei mehreren Leerwerten wurde das Mittel eingesetzt.

2.4. Tab. 2: Übersicht über die Versuchsanordnungen der Versuchsreihen

Serum bzw. Plasma-mengen in ml	Einsaat E.coli	Beobachtungs-zeiträume in Minuten:	Vers.Reihe
0,2	1 800 000	5 - 10 - 15	1
0,2	2 310 000	5 - 10 - 15	2
0,2	41 500	2 - 4 - 6	5
0,2	15 700	2 - 4 - 6	5
0,2	5 100	2 - 4 - 6	5
0,5	8 800	2 - 5 - 10	6
0,8	403 000	5 - 10 - 15	3
0,8	45 500	5 - 10 - 15	4
1,0	9 900	2 - 5 - 10	7
1,0	9 900	5 - 10 - 15	7

3.1. Ergebnisse der Versuchsreihen

3.1.1. 1. Versuchsreihe

In der ersten Versuchsreihe wurde 0,2 ml Serum bzw. Plasma mit $1,8 \times 10^6$ Bakterien vermischt und das Verhalten über eine Zeitspanne von 15 Minuten beobachtet. Alle fünf Sera zeigten in den ersten 10 Minuten einheitliches Verhalten mit einer Abtötungsrate von durchschnittlich $1,1 \times 10^6$ Keimen. Nach zehn Minuten zeigten zwei der Serumproben einen Anstieg der Kolonienzahl zwischen $0,2 \times 10^6$ und $0,7 \times 10^6$ Keimen, während die übrigen drei kontinuierlich weiter abfielen. Die Plasmaproben verhielten sich uneinheitlicher. Vier Plasmaproben zeigten in den ersten fünf Minuten Keimwachstum zwischen $0,2 \times 10^6$ und $0,5 \times 10^6$ Keimen, während eine Probe praktisch konstant blieb. Die restlichen dagegen fielen bis zur 10. Minuten um durchschnittlich $0,5 \times 10^6$ Keime ab, um dann bis zur 15. Minute wieder anzusteigen oder konstant zu bleiben. Eine Plasmaprobe verzeichnete eine fast kontinuierliche Abnahme bis zur 15. Minute und somit eine Abtötung von $0,7 \times 10^6$ Keimen.

3.1.2.

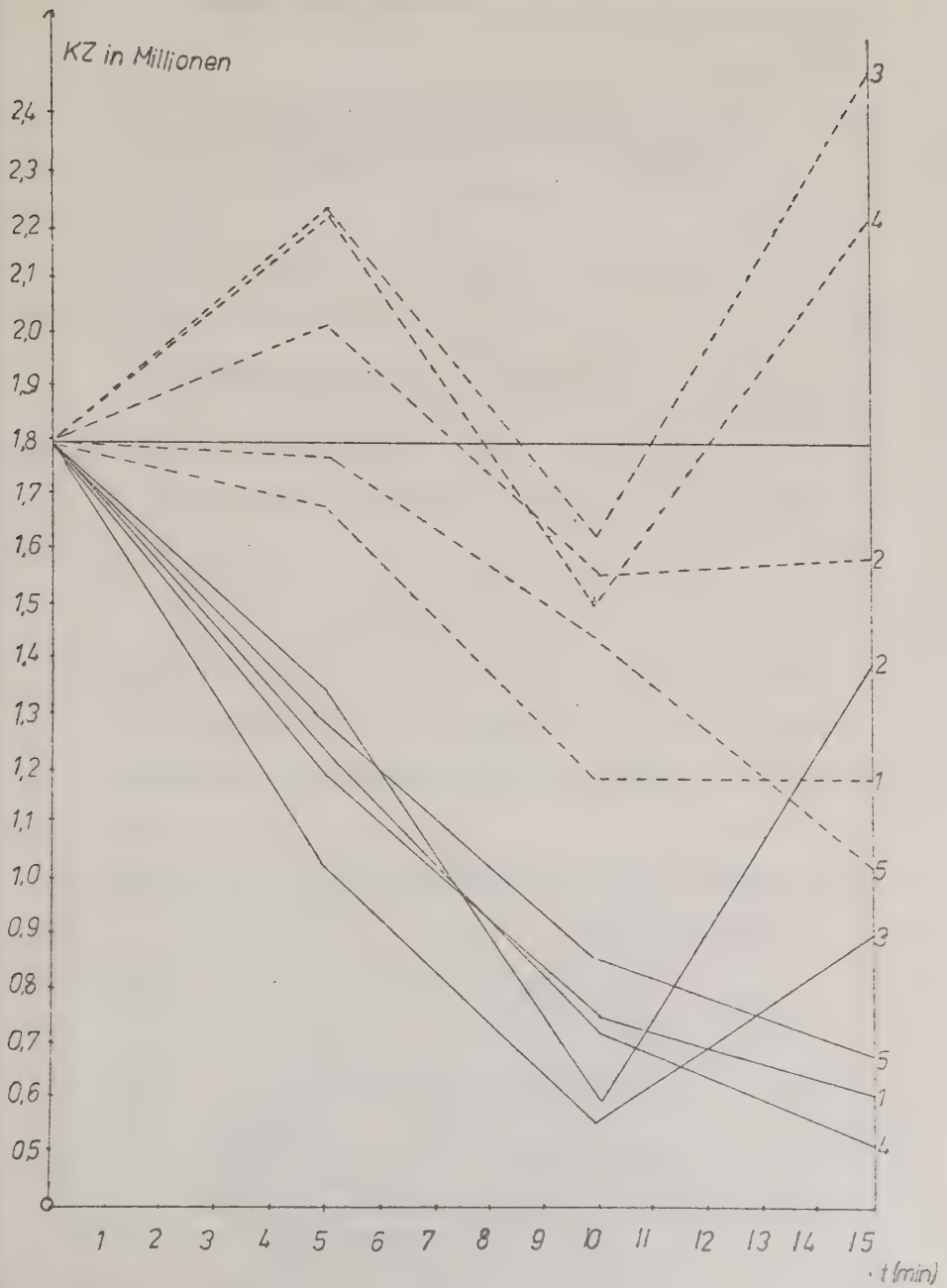
Tab.3 : Ergebnisse (Kolonienzahlen) der 1. Versuchsreihe

Pr.	KZ im Serum nach min:			KZ im Plasma nach min:		
	5	10	15	5	10	15
1	1,18	0,755	0,615	1,88	1,18	1,19
2	1,34	0,89	1,39	2,12	1,57	1,6
3	1,04	0,61	0,90	2,23	1,63	2,66
4	1,23	0,735	0,53	2,22	1,52	2,22
5	1,28	0,85	0,698	1,77	1,45	1,04

Pr.= Proband; KZ = Kolonienzahl in Millionen

Ausgesäte Keime (gezählte Kolonien im Leerwert) : $1,8 \times 10^6$

1. Graphische Darstellung der Versuchsergebnisse



Um die Unterschiede statistisch zu sichern wurde der chi-Quadrat-Test gerechnet. Für die ersten fünf Probanden ergaben sich folgende Werte.

3.1.3. Tab. 4 : chi-Quadrat-Test der ersten Versuchsreihe

Proband Nr.	Irrtumswahrscheinlichkeit
1	1,7 %
2	0 %
3	0 %
4	0 %
5	50,1 %

Daraus ergibt sich, daß bei den ersten vier Probanden die Unterschiede im Verhalten zwischen Serum und Plasma signifikant sind, der fünfte dagegen nicht einmal innerhalb der Toleranzschranke liegt.

Bevor aber irgendwelche Schlüsse aus diesen Ergebnissen gezogen werden können, müssen die Diagnosen bzw. Laborwerte der Probanden mit in Betracht gezogen werden, da es sich wie eingangs erwähnt, teilweise um Patienten handelt. An dieser Stelle sollen jedoch nur die Diagnosen und die pathologischen Laborwerte aufgeführt werden.

3.1.4. Tab. 5 : Klinische Angaben zu den Probanden der 1. Serie

Pr.Nr.	Diagnosen	patn.Laborwerte
1	Zst. nach Hepatitis,Partus	B-Gob.:10,8% BKS:35/45
2	Hyperlipämie	Ges.Lip.:1230 mg% BKS: 40/54
3	Diabetes, Hyperlipämie	Ges.Lip.: 1130 mg% BKS: 17/28
4	chron. Oesophagitis	BKS: 18/38
5	chron.recid.Angina	AST: 800 i.E.

3.1.5. Resultat : Serum und Plasma zeigen ein durchaus unterschiedliches Verhalten gegenüber E. coli. Dies wird anhand der graphischen Darstellung in den ersten fünf Minuten am deutlichsten. Daß in zwei der Sera nach zehn Minuten wieder Wachstum zu verzeichnen ist, läßt sich vielleicht auf Grund der geringen Serummenge gegenüber einer relativ hohen Keimzahl durch Erschöpfung der bakteriziden Wirkung erklären. Ob das primäre Wachstum, der sekundäre Abfall und der erneute Anstieg der Plasmaproben eine Gesetzmäßigkeit beinhaltet, ein systematischer Fehler oder eine Schwankung um den Ausgangswert darstellt, ist wegen der geringen Anzahl der Fälle nicht zu entscheiden. Die geringe Signifikanz des fünften Probanden, und die starke Keimtötung des Plasmas lassen sich mit dem erhöhten Anti-Streptolysin-Titer in Verbindung bringen.

3.2. 2. Versuchsreihe

Beim zweiten Versuch wurden 2,31 Millionen Keime eingesät und 0,8 ml Serum bzw. Plasma dazugegeben. Die Inkubationszeiten wurden beibehalten.

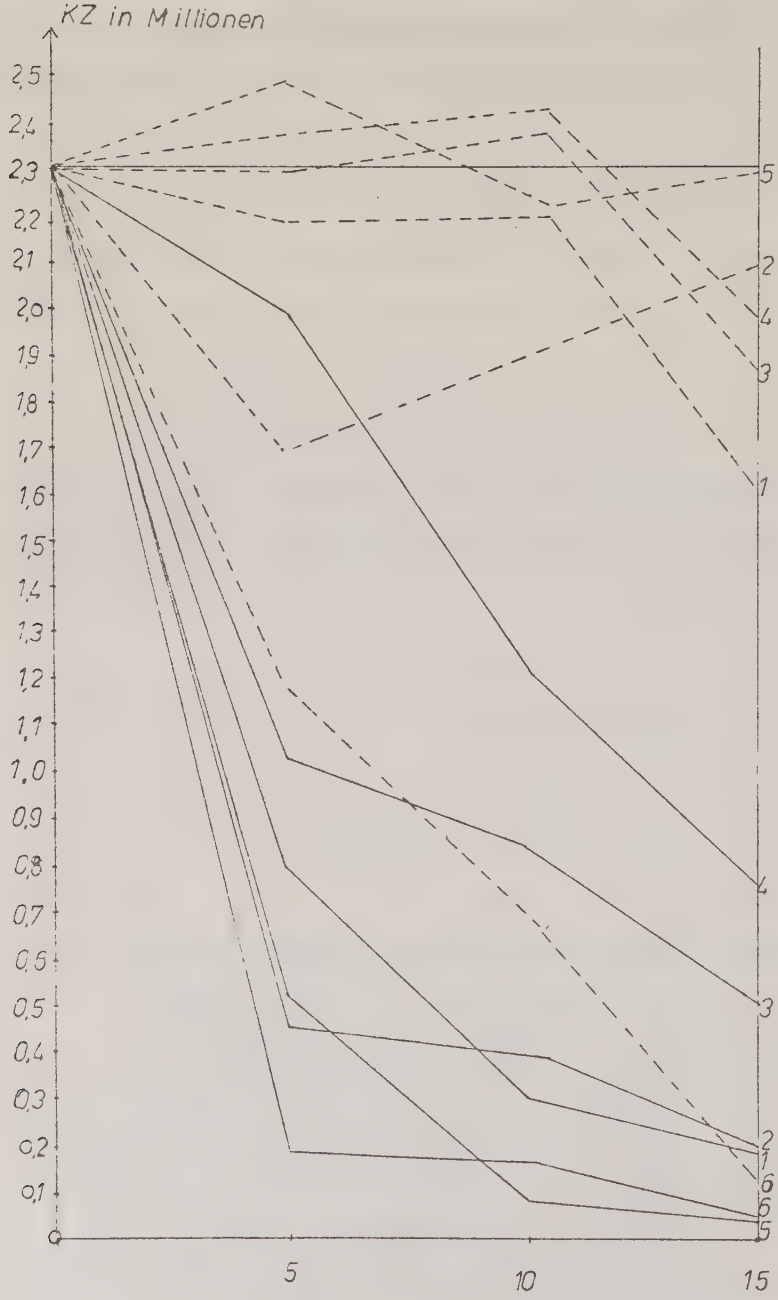
3.2.1. Tab. 6 : Ergebnisse (Kolonienzahlen) der 2. Versuchsreihe

Pr.	KZ im Serum nach min: 5	10	15	KZ im Plasma nach min: 5	10	15	IW
1	0,795	0,314	0,196	2,200	2,210	1,620	0 %
2	0,470	0,402	0,206	1,695	1,880	2,125	0,1%
3	1,030	0,854	0,509	2,300	2,390	1,690	3,3%
4	2,095	1,230	0,774	2,330	2,440	2,000	0 %
5	0,520	0,103	0,056	2,300	2,230	2,010	0 %
6	0,206	0,177	0,056	1,185	0,715	0,127	16,7 %

KZ = Kolonienzahl in Millionen

IW = Irrtumswahrscheinlichkeit (chi-Quadrat-Test)

2. Graphische Darstellung der Versuchsergebnisse



3.2.2. Tab. 7 : Klinische Angaben zu den Probanden der 2. Serie

Pr.	Diagnosen	Path.Laborwerte
1	Bauchmetastasen bei Colon-CA, Tumoranämie	Elektrophorese! BKS:82/88 Hb : 11,0 g%
2	Adnexitis (ovulationsh.) chron. Obstipation	- o.B. -
3	- o.B. -	- o.B. -
4	Verd. auf Niereninsuff.	Kreatinin: 1,2 mg %
5	HWS-Syndrom ohne Rheumat. Geschehen	- o.B. -
6	chron.recid.Angina, recid.Tendovaginitis	AST : 800 i.E. BKS:17/27

3.2.3. Resultat : Durch 0,8 ml Serum werden in 15 Minuten im Durchschnitt 2 Mill. Keime abgetötet, wobei die stärkste Wirkung in den ersten fünf Minuten gefunden wird. Die Plasmaproben zeigten wiederum uneinheitliches Verhalten. Während die Kolonienzahl in vier Plasmaproben in den ersten zehn Minuten mehr oder weniger um den Ausgangswert schwanken, um dann nach zehn Minuten vorwiegend abzufallen, zeigt der sechste Plasmawert mit 800 000 abgetöteten Keimen/5 min doch schon ein ausgesprochen bakterizides Verhalten. Damit nicht zu vergleichen ist der sechste Plasmawert, der annähernd gleich viele Keime tötet wie das zugehörige Serum, was wieder auf den erhöhten AST (800 i.E.) zurückzuführen ist.

3.3. 3. Versuchsreihe

In der dritten Versuchsreihe wurden 0,8 ml Serum bzw. Plasma von sieben Probanden eingesetzt und mit 403 000 Keimen beimpft.

3.3.1. Tab. 8 : Ergebnisse (Kolonienzahlen) der 3.Versuchsreihe

Pr.	KZ im Serum nach min:				KZ im Plasma nach min:			
	5	10	15		5	10	15	IW
1	264,5	223,5	244,5		422,0	296,0	218,0	0 %
2	147,0	119,5	115,6		202,0	206,0	201,0	5,1%
3	166,5	132,0	133,0		307,0	366,0	268,0	2,0%
4	160,5	68,5	92,0		488,0	370,0	363,0	0,1%
5	450,0	373,0	255,0		410,0	434,0	457,0	0 %
6	381,0	223,0	108,0		417,0	230,0	278,0	0 %
7	153,0	103,5	64,6		442,0	272,0	254,0	6,9%

KZ = Kolonienzahl in Tausend

IW = Irrtumswahrscheinlichkeit (chi-Quadrat-Test)

3.3.2. Tab. 9 : Klinische Angaben zu den Probanden der 3. Serie

Pr.	Diagnosen	path. Laborwerte
1	Hyperlipämie	Ges.Lip.: 1317 mg%
2	PCP,Hyperlipidämie	a_2-Glob.: 8,7%,Ges.Lip.: 1239 mg %, BKS: 21/46
3	Fettleber	GPT : 23,34mU,Ges.Lip.: 1219 mg%
4	Hyperlipidämie	Ges.Lip.: 1239 mg%
5	Akute Hepatitis	GOT: 34,0 mU, GPT:96,omU LDH : 220 mU, Ges.Lip:1239 Leuko : 13 900
6	Sportherz	GOT : 19,1, Ges.Lip.:1121 BKS: 15 / 28
7	Akute Hyelonephritis	Leuko: 14 500, Kreat.:1,46 Harnstoff: 74,1 mg% Harnsäure: 6,05 mg%

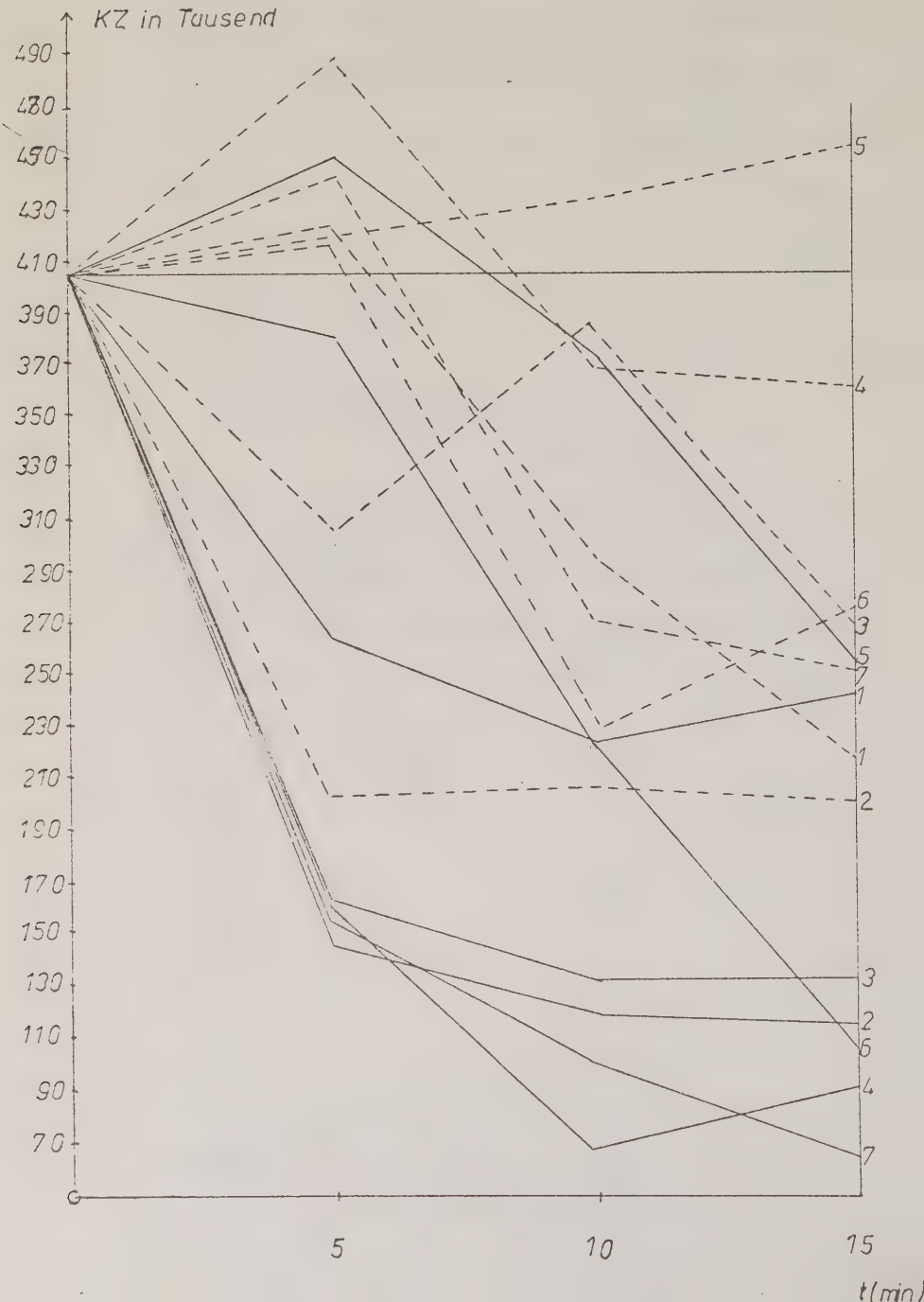
3.3.3. Resultat : Zunächst scheint keine Gesetzmäßigkeit mehr vorhanden zu sein. Vier Serumproben (Nr.2,3,4,7) zeigen wiederum in den ersten fünf Minuten eine Hohe Keimtötungsrate von mehr

als der Hälfte der ausgesäten Keime und bis zur 15. Minute einen stark abgeschwächten Abfall der Kolonienzahlen. Die restlichen drei (Nr. 5,6,1) haben insgesamt nach 15 Minuten die gleichen Keimzahlen vernichtet, jedoch mit langsamerer Anlaufzeit. Ob dieses Verhalten auf die erhöhten Gesamt-Lipide zurückzuführen ist, bleibt weiter zu prüfen. Die Heparin-Plasma-Werte zeigen schematisiert drei Verhaltensformen :

1. steiler Abfall in den ersten fünf Minuten, dann Konstanz
2. Wechselnder An- und Abstieg wobei die 15'-Werte niedriger liegen
3. Stets Wachstum

Der steile Abfall der 2. Kurve dürfte auf Grund der mit erhöhtem AST gemachten Erfahrung, auf die bei dem Patienten bestehende PCP zurückzuführen sein. Erstaunlich ist vielleicht noch, daß ausgerechnet die akute Hepatitis kontinuierliches Wachstum im Plasma zeigt.

3. Graphische Darstellung der Versuchsergebnisse



3.4. 4. Versuchsreihe

Bei der vierten Versuchsreihe wurde die eingesäte Keimzahl auf 45 500 gesenkt, die Serum bzw. Plasmamenge von 0,8 ml beibehalten. Bei einem der Probanden wurde 1 ml Serum und Plasma verwendet und der Beobachtungszeitraum auf 45 Minuten ausgedehnt.

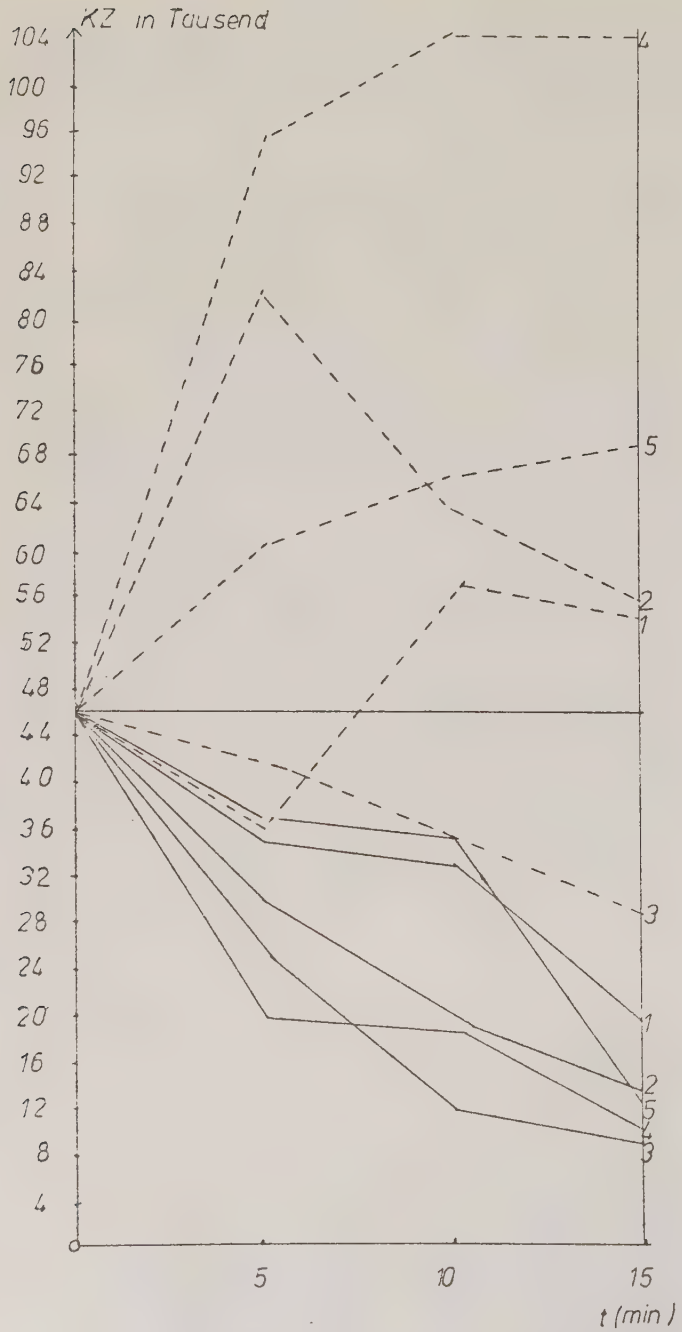
3.4.1. Tab. 10 : Ergebnisse (Kolonienzahlen) der 4. Versuchsreihe

Pr.	KZ im Serum nach min:			KZ im Plasma nach min:			
	5	10	15	5	10	15	IW
1	34,9	32,7	19,20	35,9	57,3	55,0	0 %
2	29,8	19,6	13,55	62,0	63,6	56,3	2 %
3	23,1	11,9	9,00	41,6	33,7	28,6	0 %
4	19,6	16,9	10,40	98,0	104,6	104,0	0 %
5	36,1	34,6	11,75	60,0	64,4	67,6	0 %
4	Nach 45 Minuten: 2,15				85,0		

KZ = Kolonienzahl in Tausend

IW = Irrtumswahrscheinlichkeit (chi-Quadrat-Test)

4. Graphische Darstellung der Versuchsergebnisse



3.4.3. Tab. 11 : Klinische Angaben zu den Probanden der 4.Serie

Pr.	Diagnosen	path.Laborwerte
1	Zstd.n.Blauritis exsudative tuberculosa, Leberschädigung	GOT:14,84; a_1-Glob.: 7,2% BKS: 25/36
2	rheumat.Beschw. (POP ?)	BKS : 25/36
3	Diabetes mell.,entz. Gonarthritis	Ges.Lip.: 1205 mg%, Leuko : 10 900
4	Diabetes mellitus	Ges.Lip.: 1190 mg%,BKS:21/32
5	Alkoholiker,Lebercirrh.	GOT:59,0 mU,GPT:42,2 mU BKS : 14/22

3.4.4. Resultat : Die Kurven der Serumwerte fallen alle mehr oder weniger kontinuierlich ab, wobei die stärkste Abnahme der Keime in den ersten fünf Minuten liegt, wenn auch nicht so ausgeprägt wie bei höheren Keimdichten. Die Plasmakurve der entzündlichen Gonathritis fällt gleichmäßig ab und tötet in 15 Minuten 17 000 Keime ab (serum : 36 500). Im Plasma der Lebercirrhose findet stetes Wachstum statt, während sich in den übrigen Plasmawerten die Keimzahlen in den ersten fünf Minuten verdoppeln, um dann wieder etwas abzufallen.

3.5. 5. Versuchsreihe

In der fünften Versuchsreihe wurde die Versuchsanordnung in Bezug auf die Zeit und die Einsaat der E. coli variiert. Es wurden drei verschiedene Suspensionen hergestellt mit 41 500, 16 700 und 5 100 Keimen/ml. Von allen Probanden-Sera wurden jeweils 0,2 ml Serum bzw. Plasma mit den drei verschiedenen Suspensionen versetzt. Dadurch sollten Unterschiede im bakteriziden Verhalten in Abhängigkeit von der zu tötenden Zahl bei gleichen Sera und Versuchsbedingungen festgestellt werden.

Da es sich in den vorhergehenden Versuchen gezeigt hat, daß die höchste Keimtötungsrate immer in den ersten fünf Minuten liegt, wurde nun auch der Beobachtungszeitraum auf insgesamt sechs Minuten verkürzt um die Aussage über die ersten fünf Minuten zu präzisieren.

3.5.1. Tab. 12 : Ergebnisse bei 41 500 eingesäten Keimen (8.Serie)

Pr.	KZ im Serum nach min: 2	4	6	KZ im Plasma nach min: 2	4	6	IW
1	48,7	21,2	9,0	58,9	54,5	66,5	0 %
2	28,2	23,1	19,8	32,3	58,4	62,3	0 %
4	26,1	29,2	29,6	69,3	60,8	58,3	1,1%
5+	3,72	0,932	0,392	23,9	17,05	26,1	0 %

\+ Bei Nr. 5 wurden 0,8 ml Serum bzw. Plasma eingesetzt.
KZ = Kolonienzahlen in Tausend
IW = Irrtumswahrscheinlichkeit (chi-Quadrat-Test)

3.5.2. Tab. 13 : Ergebnisse bei 15 700 eingesäten Keimen (5.Serie)

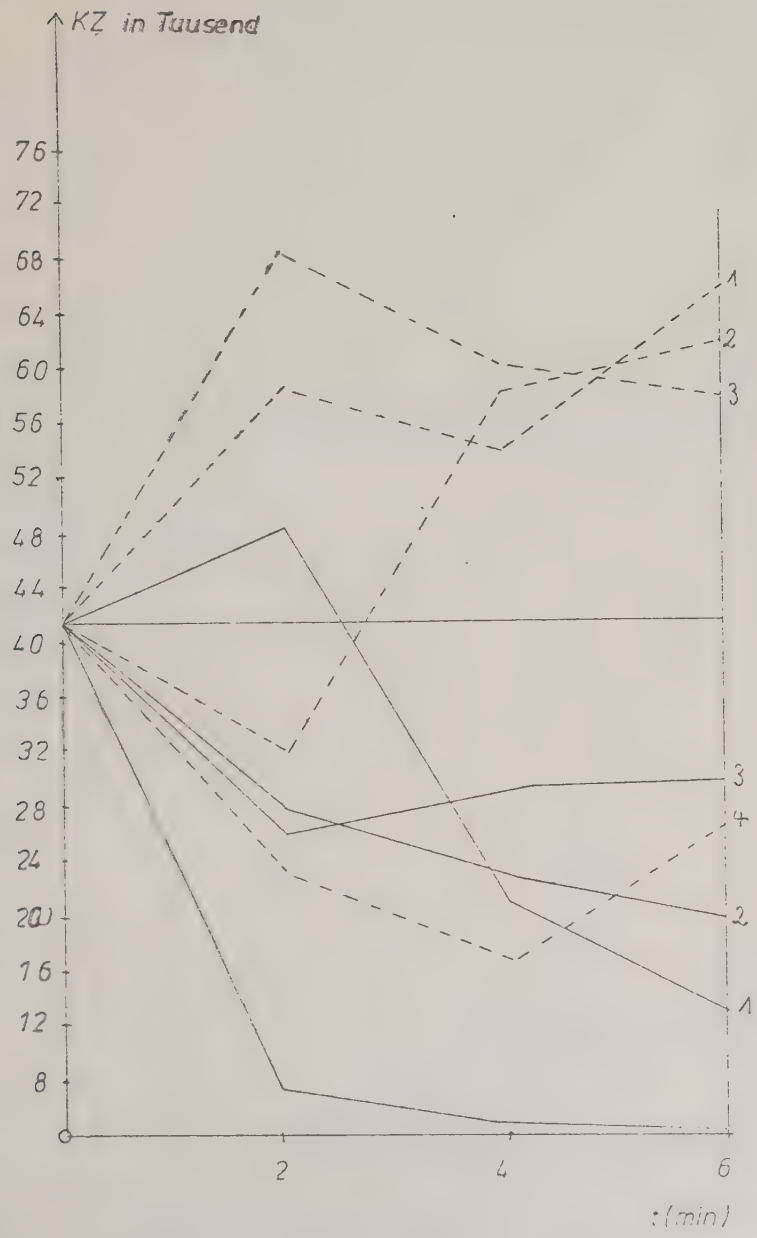
Pr.	KZ im Serum nach min: 2	4	6	KZ im Plasma nach min: 2	4	6	IW
1	16,10	8,40	7,85	20,20	21,95	19,60	0 %
2	14,70	11,80	12,80	21,20	27,80	16,30	0 %
3	5,80	13,50	8,92	13,95	13,95	20,80	5 %
4	4,30	4,30	2,45	6,65	2,55	3,50	0,7%
5	2,35	0,904	0,588	4,80	5,30	16,20	0 %

KZ = Kolonienzahlen in Tausend

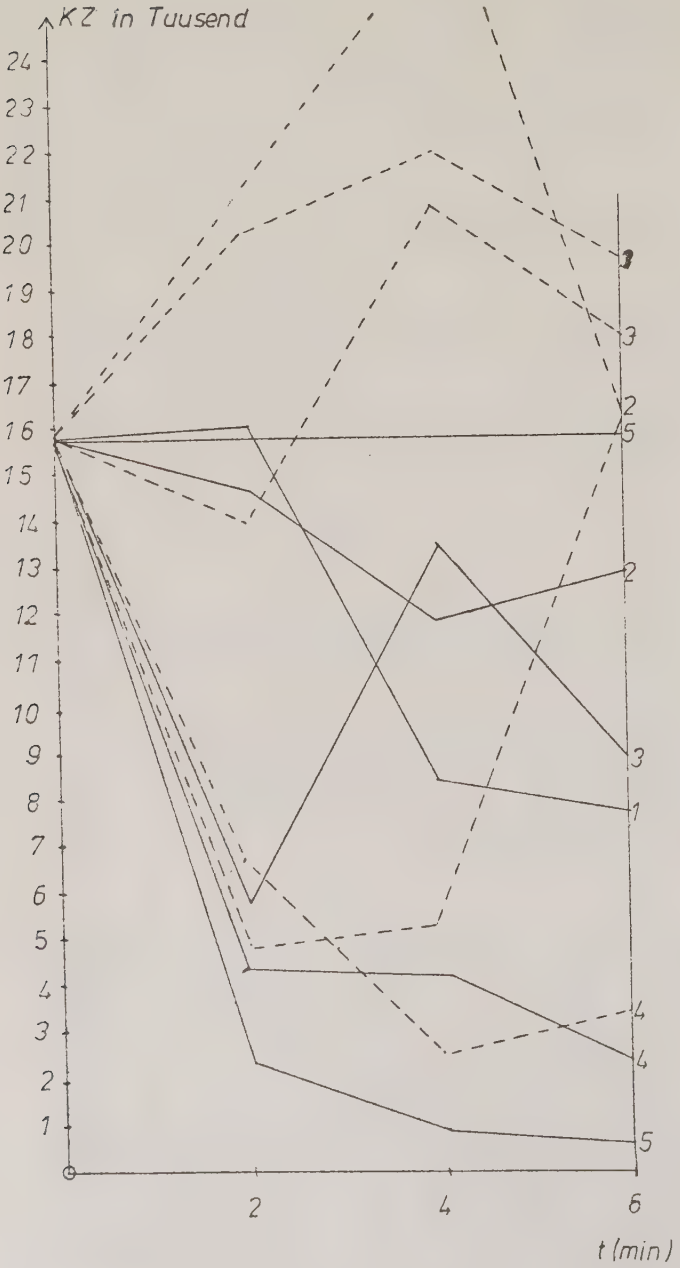
3.5.3. Tab. 14 : Ergebnisse bei 5 100 eingesäten Keimen (5.Serie)

Pr.	KZ im Serum nach min: 2	4	6	KZ im Plasma nach min: 2	4	6	IW
1	3,14	1,765	1,765	4,40	6,47	3,53	1,9 %
2	6,65	10,30	12,52	3,33	10,20	11,35	1,3 %
3	9,00	4,50	3,14	16,05	14,10	16,70	0 %
4	8,23	5,65	8,23	5,59	11,18	9,40	0 %
5	1,37	3,72	1,765	2,55	11,70	14,10	0 %

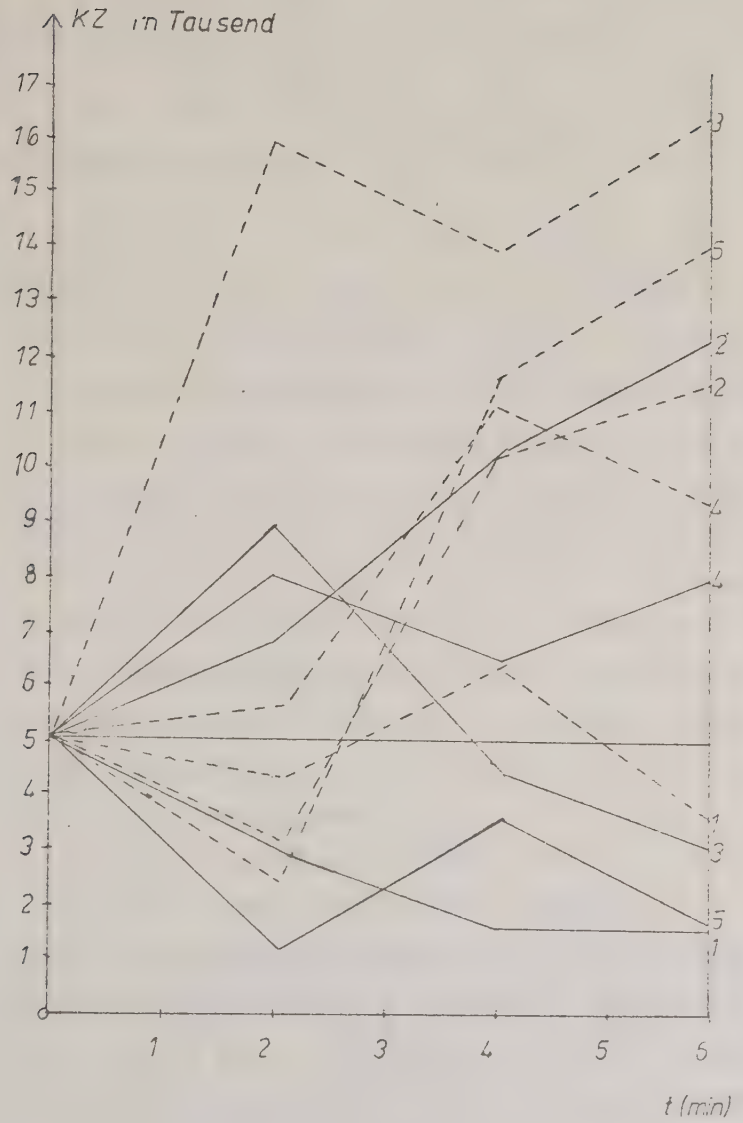
9. Graphische Darstellung der Versuchsergebnisse



6. Graphisch Darstellung der Versuchsergebnisse



7. Graphische Darstellung der Versuchsergebnisse



3.5.7. Tab. 15 : Klinische Angaben zu den Probanden der 5. Serie

Pr.	Diagnosen	path. Laborwerte
1	Leberparenchymschaden, HWS-Syndrom	GOT: 14,84 mU, GPT:19,1mU BKS: 25/36
2	gripp. Infekt, Zstd.nach akutem rheumat.Fieber	BKS: 22/35
3	Schulter-Arm-Syndrom	Leuko : 14 000, BKS:15/25
4	Gelenkbeschw.,Myalgie	- o.B. -
5	leichte Anämie, Leukocytose	Hb : 12,8 g%, Leuko:10 400

3.5.8. Resultat : Die Ergebnisse sind primär etwas verwirrend und erwecken den Eindruck eines systematischen Fehlers. Möglich wäre, daß sich das längere Stehenlassen des Serums für die Versuche mit den niederen Keimzahlen negativ auf das bakterizide Verhalten ausgewirkt hat und im Plasma durch Zerfall von Thrombocyten zu einer Steigerung der Bakterizidie geführt hat. Diese hypothetische Erklärung ist möglich, aber nicht gesichert. Im einzelnen zeigte Nr. 1 mit chronischer Leberschädigung und HWS-Syndrom bei allen Konzentrationen unterschiedliches Verhalten. Proband Nr. 2 hatte vor fünf Jahren akutes rheumatisches Fieber, liegt jetzt mit dem AST im Normbereich und zeigte deshalb nicht den zu erwartenden starken Abfall der Plasmakurve. Bei den niederen Keimzahlen findet sich nur eine schwache Abtötungsbereitschaft oder Wachstum bis zur Keimverdopplung. Die Plasmawerte haben in der höchsten und niedrigsten Konzentration genau den gleichen Verlauf, während in der mittleren Konzentration in den letzten Minuten ein etwas unwahrscheinlicher Abfall auf das Ausgangsniveau zu verzeichnen ist. Der dritte Proband mit Schulter-Arm-Syndrom ohne AST-Erhöhung wurde nur mit 15 700 und 5 100 Keimen beimpft. In den ersten vier Minuten sind hier zwar starke Schwankungen zu verzeichnen, nach sechs Minuten ist die Keimzahl

im Plasma jedoch schon doppel t bis 7-fach so hoch wie im Serum. Der vierte Proband mit myalgischen Beschwerden ohne AST-Erhöhung zeigt bei jeder Ausgangskeimzahl ein anderes Verhalten : Während bei der höchsten Konzentration nach sechs Minuten vom Serum 25 % der Keime abgetötet und im Plasma Wachstum bis 50 % zu konstatieren ist, findet sich bei 15 700 Keimen ein praktisch gleiches Verhalten von Serum und Plasma, ähnlich dem bei erhöhtem AST. Auch bei 5 100 eingesäten Keimen findet sich ein wenig unterschiedliches Verhalten, nämlich gemeinsames Wachstum. Beim fünften Probanden mit leichter Anämie und schwacher Leukocytose wurden bei der höchsten Konzentration 0,8 ml Serum bzw. Plasma eingesetzt. Das Serum tötete bei 40 000 eingesäten Keimen in zwei Minuten mehr als 90 % ab und nach sechs Minuten waren nur noch 392 Keime übrig. Das Plasma hatte nach vier Minuten nahezu 50 % abgetötet, zeigte dann wieder Wachstum. In der niedrigsten Bakterienkonzentration wurden wieder 0,2 ml eingesetzt und im Serum eine gute Abtötungsrate gefunden, die rein zahlenmäßig weit unter der der höchsten Konzentration liegt. Die Plasmawerte verhalten sich ähnlich : In den ersten zwei Minuten mitunter starker Abfall, dem starkes Wachstum folgt.

Zur besseren Übersicht wurde die Abtötungsrate und das Wachstum auf den Durchschnitt pro Minute umgerechnet.

3.8.9. Tab. 16 : Durchschnittliche Abtötungs- bzw. Wachstumsrate

Pr.	5 100 Keime		15 700 Keime		41 500 Keime	
	Serum	Plasma	Serum	Plasma	Serum	Plasma
1	- 562	- 500	-1341	+ 650	-3083	+4166
2	+ 1545	+ 1025	- 483	+ 100	-3616	+3400
3	- 333	+ 2450	-1130	+ 435	-1983	+4000
4	+ 521	+ 716	-2208	-2025		
5	- 128	+ 1500	-2519	+ 300		

+ = Anstieg; - = Abfall

Die Tabelle zeigt, daß mit steigender Keimzahl die Unterschiede im bakteriziden Verhalten deutlicher werden oder sich in manchen Fällen erst herauskristallisieren. Außerdem wird deutlich, daß mit steigender Keimzahl die Abtötungsrate pro Minute bei gleicher Serummenge mitansteigt. Für das Plasma kann auf Grund dieser Versuchsreihe keine definitive Aussage gemacht werden. Herauszuheben ist vielleicht, daß bei 41 500 Keimen die Abtötungsrate pro Minute des Serums der Zuwachsrate im Plasma zahlenmäßig fast entspricht.

3.6. 6. Versuchsreihe

In der sechsten Versuchsreihe wurden 8 800 Keime ausgesät und 0,5 ml Serum bzw. Plasma verwendet. Da die sehr kurze Zeitspanne der Untersuchung in der letzten Serie keine genaueren Aufschlüsse über die ersten fünf Minuten brachten, außer, daß die Abtötungsrate gelegentlich in den ersten beiden Minuten etwas höher war, wurden die Zeitpunkte jetzt auf 2, 5 - 10 Minuten festgesetzt.

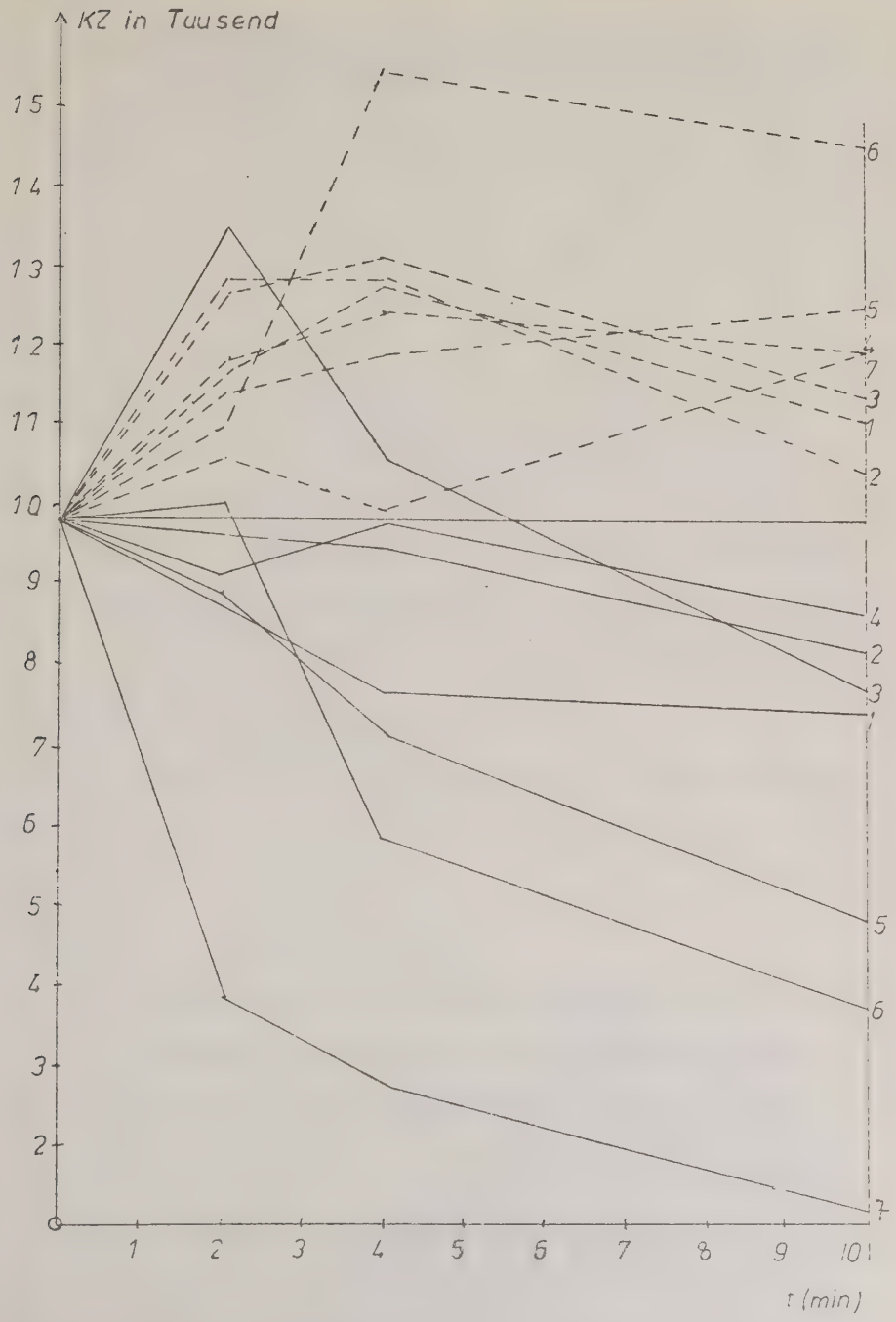
3.6.1. Tab. 17 : Ergebnisse (Koloniezahlen) der 6. Versuchsreihe

Pr.	KZ im Serum nach min:			KZ im Plasma nach min:			
	2	5	10	2	5	10	IW
1	7,70	6,66	6,52	10,68	11,75	10,02	32,8%
2	8,68	8,40	7,25	11,80	11,85	9,45	86,8%
3	12,43	9,67	6,71	11,72	12,10	10,70	1,0%
4	8,25	3,75	7,69	9,65	8,99	10,80	8,5%
5	7,38	6,20	3,74	10,50	10,90	11,50	0 %
6	9,26	4,65	2,68	10,02	14,40	13,50	0 %
7	2,90	1,73	0,336	10,85	11,40	10,80	0 %

KZ = Kolonienzahl in Tausend

IW = Irrtumswahrscheinlichkeit (chi-Quadrat-Test)

8. Graphische Darstellung der Versuchsergebnisse



3.6.2. Tab. 18 : Klinische Angaben zu den Probanden der 6. Serie

Pr.	Diagnosen	path. Laborwerte
1	- o.B. -	veresterte Fettsre : 856 mg%
2	Colitis ulcerose	BKS : 20/48
3	chron.Gastritis, Sinusitis	Leuko: 13 900
4	Alkoholiker	a_1-Glob.: 14,1 %
5	Zstd. nach chron.Pyelonaphritis	a_2-Glob.: 9,4% B-Glob.:10,8% Kreatinin : 1,24 mg%
6	- o.B. -	Hb : 12,8 g% Leuko: 10 400
7	leichte Anämie	Lip.: 1160 mg%, Ca :3,1mVal/l BKS : 50/62

3.6.4. Resultat : Obwohl die statistisch berechnete Signifikanz bei den ersten Werten nicht sehr hoch ist, zeichnet sich gerade bei dieser Serie ein deutlicher Trend der Serumproben zur Keimminderung ab, während alle Plasmawerte nach zehn Minuten über der Ausgangskonzentration liegen. Der Proband mit der chron. Gastritis zeigt ein etwas retardiertes bakterizides Verhalten im Serum, wogegen der zweite Proband eine überdurchschnittlich schnelle und hohe Abtötungsrate zeigt, ohne daß dies durch eine bestimmte Diagnose erklärt werden könnte.

3.7. 7. Versuchsreihe

In der letzten Versuchsreihe wurden die Plasmazugaben zum Teil variiert, die Serummengen mit 1 ml jedoch konstant gehalten. Es wurden 9 900 Keime eingesät und die Zeitabstände der 6. Reihe beibehalten.

3.7.1. Tab. 19 Ergebnisse (Kolonienzahlen) der 7. Versuchsreihe

Pr	KZ im Serum nach min:			KZ im Plasma nach min:			IW	PM
	2	5	10	2	5	10		
1	6,62	2,98	0,335	18,35	20,10	17,0	0%	1,0
2	1,12	0,67	0,480	23,90	26,90	22,8	0%	0,5
3	10,20	5,80	4,300	10,60	12,20	11,5	0%	1,0
	KZ im Serum nach min:			KZ im Plasma nach min:				
	5	10	15	5	10	15		
4	4,13	2,21	0,817	3,40	2,44	4,03	0%	1,5
5	7,90	5,42	2,400	7,64	9,55	0,815	0%	2,0
6	3,21	2,78	1,390	29,10	29,15	9,60+	21,4%	1,0

KZ = Kolonienzahlen in Tausend

IW = Irrtumswahrscheinlichkeit (chi-Quadrat- Test)

PM = verwendete Plasmamenge

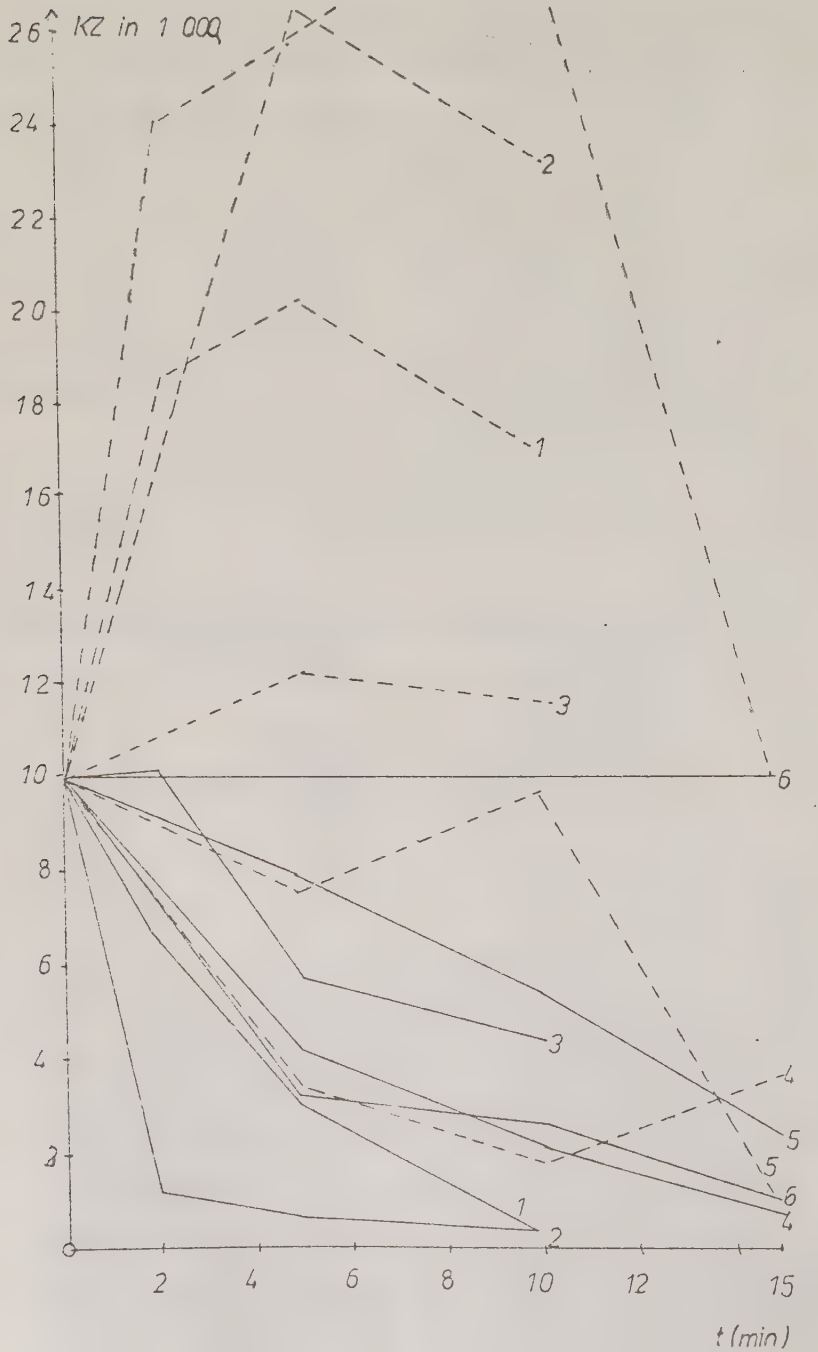
\+ = Bei dem 15 -Wert des 6.Plasmawertes wurden 2,0 ml

3.7.2. Tab. 20 Klinische Angaben zu den Probanden der 7. Serie

Pr.	Diagnose	path. Laborwerte
1	Diabetes mellitus, Ablatio mammae	BKS : 50/62
2	chron. Gastritis	- o.B. -
3	Colitis ulcerosa	Globuline erhöht, Leuko: 19 000
4	Hypocalcämie	Ca : 3,5 mVal/l
5	chron.Gastritis	- o.B. -
6	Zstd. nach Unterschenkelfraktur (genagelt)	- o.B. -

3.7.3 Resultat : Obwohl die Plasmawerte der Probanden 1,2 und3 nach fünf Minuten wieder etwas abfallen, beträgt die Differenz der gezählten Kolonien immer noch zwischen 23 000 und 7 000. Die vierte Plasmakurve mit 1,5 ml Plasma hat gegenüber der Serumkurve mit 1,0 ml bis zur zehnten Minute eine höhere Abtötungsrate, steigt dann aber wieder um 1600 Keime an. Die fünfte Plasmakurve mit 2,0 ml liegt nach 15 Minuten unter der Serumkurve (1ml).

9. Graphische Darstellung der Versuchsergebnisse



Obwohl beim sechsten Probanden die Plasmakurve mit 1,0 ml in 10 Minuten um 200 % angestiegen war, hatte der 15 Minuten-Wert mit der doppelten Menge Plasma fast genau den Ausgangswert konstant gehalten.

4. Diskussion der Ergebnisse

Zu Beginn der Erörterung der Versuchsergebnisse soll nicht versäumt werden auf die verschiedenen Faktoren hinzuweisen, die bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

1. Bei dem Verfahren der Kolonienzählung muß eine Schwankungsbreite von 9 % einkalkuliert werden. (PULVERER und ZISCHKA)
2. Die natürlichen Schwankungen der Serumbakterizidie liegen bei gesunden Menschen bei ca. 4 %. (PULVERER und ZISCHKA)
3. Schon geringste Infektionen, wie Erkältungskrankheiten bringen stärkere Abweichungen mit sich, die über 12 % Abnahme der normalen Bakterizidie ausmachen können.

4.1. Bakterizides Verhalten des menschlichen Serums gegen E.coli

Im Gegensatz zu WERSITZKI, der gegen die E.coli keine natürliche Bakterizidie fand, scheint auf Grund unserer Ergebnisse darüber kein Zweifel zu bestehen, daß die Serumbakterizidie auch gegen E. coli gerichtet ist.

Um bessere Vergleichsmöglichkeiten für die Beurteilung aller Werte zu haben, wurden alle Abtötungsraten ermittelt ausgerechnet. Diese Zahlen dürfen jedoch nur statistisch verstanden

werden, da die tatsächlichen Abtötungsraten pro Minute zu Beginn wesentlich höher sind als gegen Ende.

4.1.1. Tab. 21 : Abtötungsraten im S e r u m / Minute

a.KZ u.SM	Abtötungsr./min	MW der Serie	% der a.KZ
1 800 000	79 000	65 400	3,63 %
0,2 ml	27 300		
	60 000		
	85 000		
	75 000		
2 310 000	143 000	135 000	5,85 %
0,2 ml	120 000		
	141 000		
	103 000		
	150 000		
	150 000		
403 000	10 300	17 950	4,45 %
0,8 ml	19 150		
	18 000		
	20 700		
	9 850		
	19 700		
	22 600		
45 500	1 755	2 175	4,78 %
0,8 ml	2 122		
	2 422		
	2 339		
	2 240		
41 500	6 083	3 850	9,4 %
0,2 ml	3 616		
	1 983		
15 700	1 341	1 270	8,1 %
0,2 ml	483		
	1 130		
	2 208		
	2 519		

4.1.1. Tab. 22 : Abtötungsraten im Serum/Minute (Fortsetzung)

a.KZ u.SM	Abtötungsr./min	MW der Serie	% der a.KZ
9 000	956	695	7,05 %
1,0 ml	942		
	560		
	655		
	500		
	568		
8 800	226	380	4,3 %
0,5 ml	155		
	209		
	111		
	506		
	605		
	846		
5 100	-862	209	4,1 %
0,2 ml	+1545		
	-333		
	+521		
	-126		

a.KZ = ausgesäte Keimzahl der Versuchsreihe

SM = verwendete Serumenge

Abtötungsr./min = Abtötungsrate des Serums pro Minute eines Probanden

MW der Serie = Mittelwert der einzelnen Abtötungsraten pro Minute einer Serie

% der a. KZ = mittlere Abtötungsrate/min einer Serie in Prozent zur ausgesäten Keimzahl =100 %

Es werden also zwischen 135 000 und 209 Keime pro Minute im Durchschnitt durch das Serum abgetötet, in Prozent ausgedrückt werden zwischen 3,63 % und 9,4 % der ausgesäten Keimzahl durchschnittlich in einer Minute abgetötet. Die Abtötungsrate ist also von der ausgesäten Keimzahl abhängig, was in der fünften Versuchsreihe schon zum Ausdruck kam. Berücksichtigt man nun noch, daß weder

die verschiedenen Diagnosen der Probanden, noch die unterschiedlichen Serummengen in dieser Liste aller Versuche beachtet wurden, so könnte man folgern, daß die Abtötungsrate des Serums in den ersten 15 Minuten in einem festen Verhältnis (6 %) zur ausgesäten Keimzahl steht.

Zu bemerken wäre noch, daß 69 % der Sera die höchste Keimtötungsrate in den ersten fünf Minuten hatten, bei den Versuchen mit kürzeren Zeitintervallen sogar zum Teil in den ersten zwei Minuten. 17 % hatten in den ersten fünf Minuten nur eine mittlere Vernichtungsrate, 14 % die niedrigste. Dies steht im Widerspruch zu früheren Erkenntnissen, wo ein langsames Einsetzen der Coli-Bakterizidie und ein später rascher Verlauf beschrieben wurden. (KNORR)

4.2. Unterschiede im bakteriziden Verhalten von S e r u m und P l a s m a

Schon bei der Betrachtung der Kurven wird sofort deutlich, daß abgesehen von einigen wenigen die Plasmakurven eine weit geringere Abnahme der Kolonienzahlen zeigen. Um auch hier eine bessere zahlenmäßige Übersicht zu bekommen, wurden die Plasmawerte durch Mittelwertbildung auf Abtötungsrate/Minute (-) oder Zuwachsrate/Minute (+) umgerechnet.

Der chi-Quadrat-Test, der für alle Versuche gerechnet wurde, liegt in nur 8 Fällen über 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit, was aber grundsätzlich nur besagt, daß die erhaltenen Einzelwerte sich signifikant unterscheiden, ohne aber auf die Art der Differenz näher einzugehen. So findet man grob schematisiert in 60 % der Fälle Wachstum, bei 4 % Bakteriostase und bei 36 % Keimtötung vor. Hierbei ist allerdings noch zu beachten, daß die vorkommenden Abtötungsraten erheblich geringer sind als die

entsprechenden des Serums und daß es sich zum Teil um Kranke handelte. Läßt man nämlich die Probanden außer Betracht, die einen erhöhten AST hatten oder bei denen chronische Angina, Gelenkentzündungen, Gastritiden und Neoplasmen bestanden, so zeigen 76 % der Plasmakurven Wachstum, 4 % Bakteriostase und 19 % Keimtötung. Von diesen 19 % haben 16 % gegenüber den Vergleichssera ein wesentlich geringere Abtötungsrate, während nur 3 % (= ein Proband) eine gleichstarke Keimtötungsrate haben, die auf keine sichtbare klinische Ursache zurückzuführen ist.

4.2.1. Abtötungsraten bzw. Wachstumsraten im Plasma pro Minute

Tab. 22 :

a.KZ u.PM	Abt.-bzw.Wachst.r./min	MW d.S.	%der a.KZ
1 800 000	-48 500	-10 750	-0,65%
0,2 ml	-13 350		
	- 9 300		
	+28 000		
	(-50 000)		
2 310 000	- 5 340	-11 800	-0,51%
0,2 ml	-12 300		
	-27 900		
	-12 600		
	- 1 000		
	(-160000)		
403 000	- 12 300	- 8 400	-1,98 %
0,8 ml	- 13 450		
	- 9 000		
	- 9 200		
	+ 3 600		
	- 8 350		
	+ 9 900		
45 500	+ 667	+ 1090	+2,4 %
1,0 ml	+ 667		
	- 1 130		
	+ 3 770		
	+ 1 490		

4.2.1. Tab. 22 : Abtötungs- bzw. Wachstumsraten im Plasma/Minute

(Fortsetzung)

41 500	+4 150	+2 050	+4,95 %
0,2 ml	+3 470		
	+2 150		
	-1 570		
15 700	+ 650	- 67	-0,42 %
0,2 ml	+ 103		
	+ 850		
	-2 020		
	+ 84		
9 900	+ 989	+1 090	+11,0 %
1,0 ml	+1 290		
	+ 160		
	+1 925		
8 800	+ 122	+ 208	+2,37 %
0,5 ml	+ 10		
	+ 187		
	+ 200		
	+ 270		
	+ 470		
	+ 200		
5 100	- 270	+ 898	+17,6 %
	+1 040		
	+1 935		
	+ 715		
	+1 075		

a.KZ = ausgesäte Keimzahl der Versuchsreihe

PM = verwendete P l a s m a m e n g e

Abt.-bzw. Wachst.r. = Abtötungs-bzw.Wachstumsrate des Plasmas pro Minute (eines Proband.)

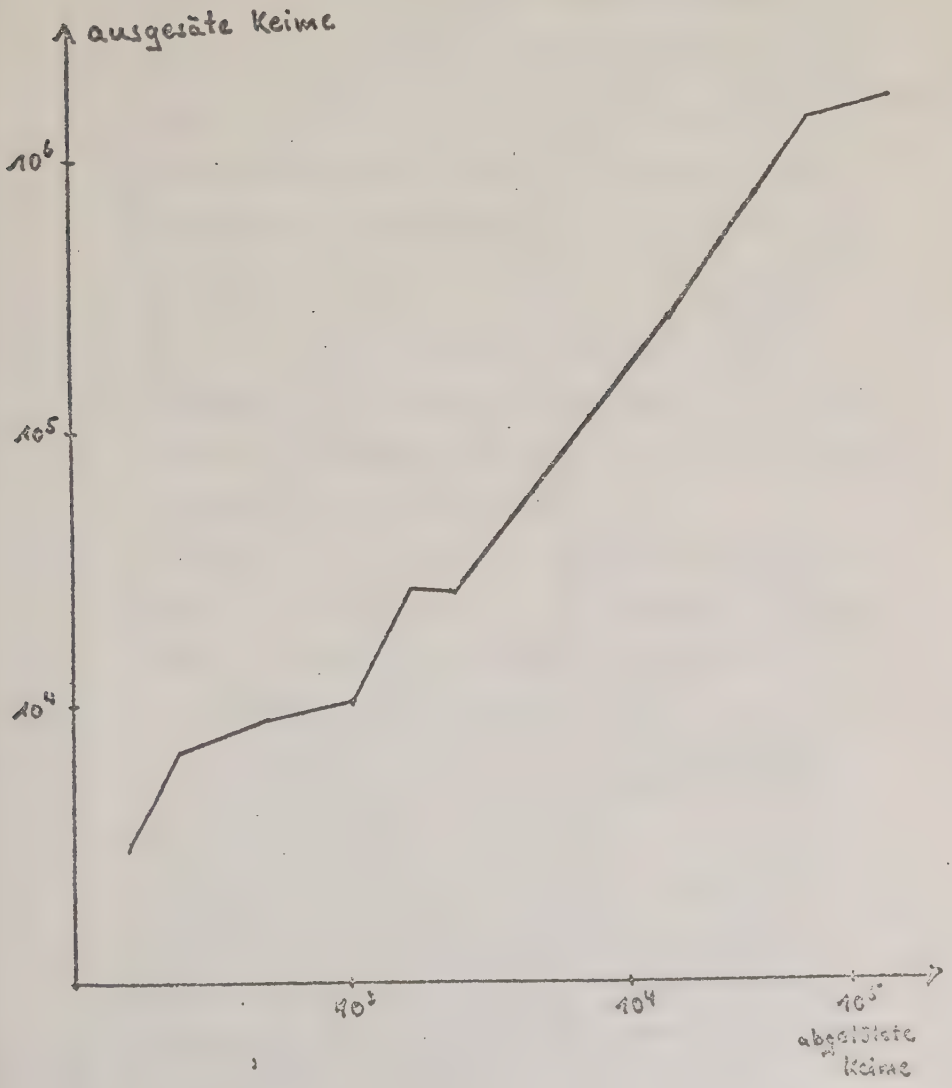
MW der Serie = Mittelwert der einzelnen Abtötungsraten/Minute einer Serie

% der a.KZ = mittlere Abtötungs-bzw.Wachstumsrate/Minute einer Serie in Prozent zur ausgesäten Keimzahl = 100 %

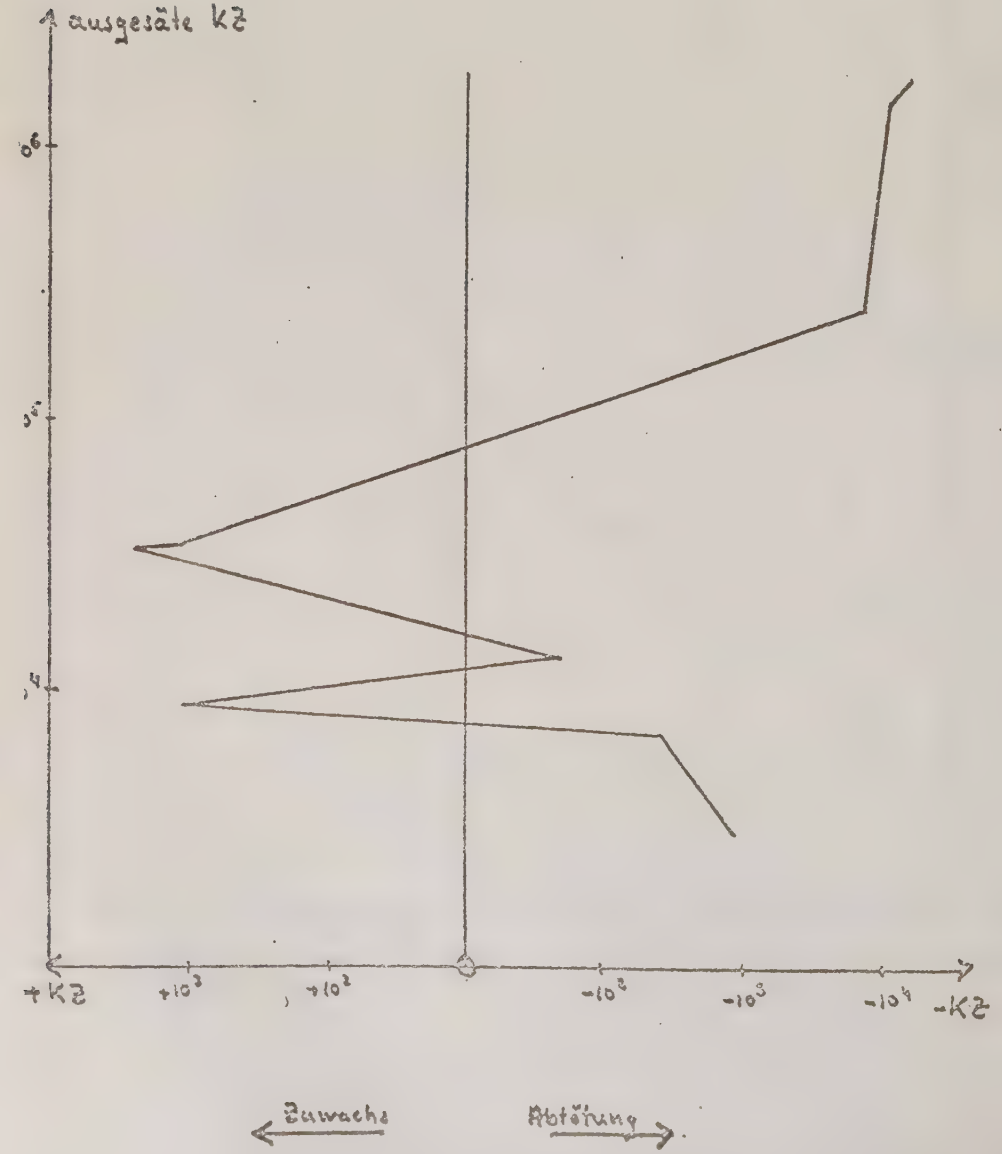
+ = Wachstum

- = Abtötung

4.2.2. Graphische Darstellung der Abtötungsraten des Serums in Abhängigkeit von der Höhe der eingesäten Keimzahl



4.2.3. Graphische Darstellung der Abtötungs- bzw. Zuwachsraten des P l a s m a s in Abhängigkeit von der Höhe der eingesäten Keimzahl



Auch bei den Plasmawerten ist eine erhebliche Schwankungsbreite in den mittleren Abtötungs- bzw. Wachstumsraten zu verzeichnen. Das Spektrum reicht von 10 750 Keimen Abtötung bis 2 030 Keimen Zuwachs pro Minute, wobei eine Beziehung zur ausgesäten Keimzahl nur sehr vage ist. Bei den höheren Keimzahlen ist eher geringer Abfall zu beobachten, während die niederen Keimzahlen zu Wachstum neigen. Die Prozentrelation zu den ausgesäten Keimen differiert zwischen - 1,95 % (Abfall) und + 17,6 % (Zuwachs). Die starken Schwankungen sind wahrscheinlich eine Folge der unterschiedlichen Plasmamengen, die sich hier stärker bemerkbar machen als bei den vergleichbaren Serumwerten. Trotzdem ergibt sich als Mittelwert der einzelnen Prozentzahlen für Plasma 3,38% Zuwachs zur ausgesäten Keimzahl gegenüber 5,74% Abfall im Serum.

4.3. Interpretation der Ergebnisse

Da Heparin selbst nicht bakterizid wirkt und die Hauptwirkung darin liegt, die Agglutination und damit den Zerfall der Thrombocyten zu verhindern, muß die Serumbakterizidie zwangsläufig an die Thrombocyten gekoppelt sein. Die zusätzliche Antithrombinwirkung des Heparins kann hierbei vernachlässigt werden. GARA versuchte die Stoffe, die GRUBER und FUTAKI als "PLAK-ANTHRACOCIDINE" bezeichneten, chemisch zu isolieren und stellte fest, daß es sich um Lipide handelt. Dieses schon fast in Vergessenheit geratene Ergebnis gewinnt insofern Aktualität, daß Heparin spezifisch das "PLÄTTCHENLIPID 3" in den Thrombocyten blockiert und dadurch die Agglutination vermindert. Es kann also postuliert werden, daß **die bakteriziden Stoffe des Serums mit einem der Gerinnungsfaktoren, nämlich dem**

"Plättchenlipid-3" identisch sind. PETTERSON bezeichnet die bakteriziden Stoffe der Thrombocyten als "B-Lysine", die komplementabhängig viele grampositive und gramnegative Bakterien abtöten, im Gegensatz zu GRUBER, der ausschließlich Milzbrand-Bakterizidie fand. Ein weiterer Widerspruch zu unseren Ergebnissen liegt in der Feststellung GRUBER's, daß die von ihm beschriebene Serumbakterizidie nur unter bestimmten pathologischen Voraussetzungen auftritt. Da GRUBER in seinen Versuchen Inkubationszeiten von mehreren Stunden wählte, wir dagegen nur Minuten, in denen nie ein totales Verschwinden der Bakterien erreicht werden konnte, wäre es möglich, daß sich nach Stunden aus wenigen verbliebenen Keimen wieder eine höhere Keimdichte entwickelte, wie sie GRUBER fand.

4.4. Beziehung zwischen Bakterizidie und Krankheit

In diesem Punkt war das Verhalten der Sera und Plasmen mit erhöhtem AST, meist durch chronische Anginen oder chronisch rezidivierende Prozesse rheumatischer Natur bedingt, am auffälligsten. Neben einer überdurchschnittlich hohen Serumbakterizidie wurde nämlich eine fast gleichstarke Plasmabakterizidie gefunden. Diese Beobachtung wurde auch von DRESEL beschrieben.

Nachträgliche Erklärung wird durch DRESEL auch dem verhalten des sechsten Probanden der dritten Serie zuteil, der nur ein erhöhtes GOT hatte, vermutlich durch Herzmuskelzerfall, was gemäß DRESEL zu erhöhter Bakterizidie führt. Gesteigerte Abtötungsrate im Serum wurde bei Neubildungen (Colon-CA) gefunden, ebenfalls in Übereinstimmung mit DRESEL.

Bei den Lebererkrankungen ist das Bild nicht so klar wie es von DRESEL beschrieben wurde. So wurde bei einer Cirrhose im Serum keine gesteigerte Bakterizidie, im Plasma stetes Wachstum gefunden. Eine manifeste Fettleber zeigte relative starke Serumbakterizidie und unregelmäßiges Plasmaverhalten. Die akute Hepatitis hatte eher einer retardierte Keimtötung, während der Zustand nach Hepatitis eine etwas gesteigerte Serumbakterizidie zeigte. Eine direkte Abhängigkeit von den Transaminasen (GPT) konnte nicht gefunden werden.

Bei Diabetes mellitus fanden wir eine relativ schwache Serumbakterizidie im Gegensatz zu DRESEL, der hier eine erhöhte Keimtötung beschreibt.

Bei den verschiedenen Entzündungen unterscheiden sich drei Gruppen :

1. Starke Serumbakterizidie bei Wachstum im Plasma:
   chron. Oesophagitis, chron. Gastritis, HWS-Syndrom
2. Schwache Serumbakterizidie bei Wachstum im Plasma:
   Colitis ulcerosa, chron. Gastritis
3. Starke Serumbakterizidie bei mäßiger Abtötung im Plasma:
   PCP, chron. Tendovaginitis, Gonarthritis, Adnexitis

Akute Pyelonephritis steigert die Serumbakterizidie und zeigt auch im Plasma in geringem Maße Keimtötung.

Für Anaemien fordert DRESEL Starke Zunahme der Serumbakterizidie, was in einem unserer Fälle bestätigt werden konnte, jedoch bei gleichzeitig erhöhter Leukocytenzahl, in einem anderen Fall von leichter Anaemie jedoch nicht. Die Hyperlipämie, die in drei Fällen vorkam, zeigte in zwei Fällen retardierte Serumbak-

terizidie, bei geringem Wachstum im Plasma, welches auch beim dritten Fall zu finden war, allerdings mit starker Serumbakterizidie.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Menschliches Serum tötet pro Minute zwischen 160 000 und 209 Coli-Bakterien ab. Dies entspricht durchschnittlich 5,74 % pro Minute der ausgesäten Keimzahl.
2. Das menschliche Plasma dagegen zeigt nur eine maximale Abtötungsrate von 11 800 Keimen pro Minute bis zu einem Zuwachs von 2 050 Coli-Bakterien pro Minute. Dies entspricht 3,88 % Zuwachs pro Minute zur ausgesäten Keimzahl.
3. Die Keimtötungsraten sind zahlenmäßig von der ausgesäten Keimzahl abhängig. Bei hohen Keimzahlen findet man hohe Abtötungsraten, bei niederen kleine. Die Abtötungsraten pro Minute in Prozent von der ausgesäten Keimzahl bewegen sich jedoch zwischen 3,63 % und 9,4 %.
4. Der Einfluß verschiedener Krankheitsbilder auf das bakterizide Verhalten von Serum und Plasma konnte objektiviert werden. (besonders entzündliche Prozesse)
5. Im Hinblick auf die chemischen Analysen von GARA und der bekannten Hemmwirkung von Heparin auf das "Plättchenlipid 3" liegt die Vermutung nahe, daß die natürliche Serumbakterizidie mit den Gerinnungsfaktoren in Verbindung gebracht werden kann, wobei die Wirkung speziell von "Plättchenlipid 3" und evtl. anderen Gerinnungsfaktoren in den Thrombocyten ausgeht.

LITERATURVERZEICHNIS

BEHRING v.E. und NISSEN F.	Über bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Blutserumarten. Zschr.f.Hyg. 8,1880,412
DRESEL E.G. und KELLER W.	Bakterientötende Kräfte im Serum von Gesunden und Kranken. Zbl.f.Bakt.I Orig. Beih. 89,1922,240
DRESEL E.G.	Bakterientötende Kräfte im Serum von gesunden Menschen und Kaninchen und von Menschen und Kaninchen bei pathologischen Zuständen. Zschr.f.Hyg. 100,1923,173
FODOR J.v.	Bakterien im Blut lebender Tiere. A.f.Hyg. 4,1886,129
GARA P.v.	Über die anthracociden Kräfte des Kaninchenserums und seiner durch Elektroultrafiltration gewonnenen Franktionen bei einzelner und kombinierter Einwirkung unspezifischer und spezifischer Reize. Zschr.f.Hyg. 103,1928,791
GONZENBACH W.v. UEMURA H.	Vergleichende Studien über Bakterizidie von Normalserum und Normalplasma gegenüber Typhus-,Paratyphus-B-Bakterien und gegenüber Milzbrandbacillen. Zbl.f.Bakt.I Orig. 78,1916,504
GRUBER M. und EUTAKI K.	Über die Resistenz gegen Milzbrand und über die Herkunft der milzbrandfeindlichen Stoffe. MMW, 1907,249,2050

KNORR M. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Gustav Fischer und Urban Schwarzenberg Verlag, Jena Berlin und Wien, 1929, II/2, 669

METSCHNIKOFF Etudes sur l'humanité. Annales de l'Institur Pasteur, 1889, 6, 289

NISSEN F. Zur Kenntnis der bakterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes. Zschr.f.Hyg.6, 1889, 487

NUTTAL G. Experimente über die bakterienfeindlichen Einflüsse des tierischen Körpers. Zschr.f.Hyg.4, 1888, 353

PIEPENNE Y. Recherches sur les alexins et les substances microbicides du sérum normal. Zbl.f.Bakt.I Orig.36, 1904, 256

PETTERSON A. Die Serum-B-Lysine und die antibakterielle Immunität gegen die davon beeinflußten Microben. Jena, 1934

PULVERER G. ZISCHKA W. Über das Verhalten der Serumbakterizidie bei unspezifischer Reizkörpertherapie. Schweiz.Z.Path.Bakt.20, 1957, 445

SCHMIDT H. Fortschritte der Serologie. Dr. Dietrich Steinkopf Verlag, 1955 Darmstadt, 892

WERBITZKY F.W. Zur Frage der bakteriziden Substanzen der Blutplättchen. Zschr.f.Hyg.68, 1911, 63

WILDE M. Über das Verhalten der bakteriziden Kraft des Kaninchenserums bei Milzbrandinfektion. Zschr.f.Hyg.37, 1901, 476

Übersicht über sämtliche Laborwerte der Probanden

	I/1	2	3	4	5	II/1	2
Bilirubin	0,1	0,36	0,36	0,81		0,27	0,65
Thymol	3,62	7,4	9,5	5,2		3,8	3,7
GOT	5,27	2,12	4,2	4,2		6,34	5,27
GPT	1,05	2,1	10,6	1,05		5,27	3,16
alk.Phos.	0,6	0,5	0,2	1,4		3,7	0,72
sre.Phos.					0,2		
Amylase	1920	455	1630	176			
El.ph.Alb.	60,5	66	67,8	71		51,0	70,0
alpha 1-G.	4,3	3,1	3,0	2,2		4,9	3,6
alpha 2-G.	7,5	8,4	6,9	5,4		10,0	7,8
beta-Glob.	10,8	7,2	6,9	5,7		11,5	7,6
gamma-G.	16,9	15,3	16,2	14,0		22,6	10,8
Ges.Eiweiß	7,0	6,1	7,8	7,3		6,8	6,3
LDH	134	134	172	95,0		134	116
Ges.Lip.	1080	1230	1130	980		1015	952
Cholest.	165	150	225	178		178	186
Cu	126	194	92	108		210	109
Ca	4,7	5,1	4,2	4,3		4,7	4,8
K	3,62	4,2	3,78	3,57		4,33	4,26
Cl					106		
BKS	35/45	40/54	17/28	18/36	7/20	32/38	8/18
Hb	12,8			14,3	12,0	11,0	12,8
Ery	4,45			4,55	4,83	4,45	5,0
HbE	28,8			31,4	28,3	24,7	25,4
Diff.Bg	L'S			L	s.B.	S	s.B.
Leuko	7800			7800	7100	3200	5800
Kreatinin					0,6		
Harnstoff					34,3		
Harnsre					4,7		
Rheumafakt.					∅		
CRP					∅		
AST					600		
Na					128		

Übersicht über sämtliche Laborwerte der Probanden (Fortsetzung)

	II/3	4	5	6	III/1	2	3	4	5
Bil	0,27				0,1	0,1	0,19	0,05	0,85
Thy	4,1				2,4	2,3	3,4	5,0	8,7
COT	8,5				8,5	8,5	10,6	8,5	34,0
GPT	5,27				10,6	10,6	23,34	2,1	95,0
aPh	1,1				0,39	2,18	1,42	1,39	1,49
sPh		0,42							
Amy					10,7	3,3	28,0	32,5	2,7
Alb	70,0				64,0	64,0	70,5	65,0	60,0
a_1G	2,0				3,7	3,1	3,2	3,2	3,9
a_2G	9,0				5,5	8,7	6,9	5,6	6,1
baG	6,5				8,6	9,4	7,5	7,5	8,9
gG	12,5				18,2	14,8	11,9	18,7	21,1
GEw	6,85				8,1	7,6	8,4	7,57	7,9
LDH	105				95,0	115	172	124	220
GLi	1050				1317	1239	1219	1239	1239
Cho	200				108	136	117	174	139
Cu	98				68,0	93,5	120	121	128
Ca	4,6				5,1	4,6	4,3	4,1	4,3
K	4,2				4,99	4,81	5,12	4,81	4,63
Cl		83,0							
BKS	14/22	8/14	12/24	17/27	7/23	21/46	10/15	10/19	7/22
Hb	15,1		14,8	15,4				12,8	13,0
Ery	4,7		5,2	5,35				4,5	5,05
HbE	32,1		28,5	28,8				28,4	28,5
OBB	o.B.		L	S				LS	EBS
Leu	6600		7100	5600				8500	13900
Kre		1,42							
Hst		36,8							
Hsr		3,7							
RFa			Ø	Ø					
CRP			Ø	Ø					
AST			k200	600					
Na									

Übersicht über sämtliche Laborwerte der Probanden (Fortsetzung)

	III/6	7	IV/1	2	3	4	5	V/1	2
Bil	0,05		0,45	0,41	0,81	0,1	0,18	0,27	0,1
Thy	3,0		5,1	7,0	3,4	3,3	4,3	8,8	3,7
GOT	19,1		21,2	8,5	10,6	11,65	59,0	14,84	6,34
GPT	10,6		14,84	10,6	5,27	5,27	42,2	19,1	4,2
aPh	1,09		1,58	1,25	2,1	1,05	1,15	1,22	0,93
sph		0,26	0,16			0,48	0,1		
Amy	13,9		336	310	56,8	94,5	107	172	96,8
Alb	63,5		66,9	64,5	70,0	65,1	68,8	66,0	73,0
a_1G	3,3		1,3	3,9	2,4	4,3	2,4	2,5	1,1
a_2G	4,7		7,2	7,9	8,0	7,0	3,6	5,1	6,7
beG	7,9		4,0	8,7	8,0	7,5	9,0	6,4	2,3
gaG	20,6		20,6	14,9	11,6	16,1	16,2	20,0	16,9
GEw	7,8		7,9	7,9	6,7	6,85	8,2	7,2	8,7
LDH	124		143	124	200	95	143	86	105
GLi	1121		1070	1015	1205	1190	1075	935	1000
Cho	136		167	151	228	151	139	213	247
Cu	119		164	191	184	184	171	185	125
Ca	3,9		4,7	4,2	4,7	3,9	4,7	4,6	5,1
K	4,14		3,96	4,78	4,03	3,84	3,9	4,14	4,2
Cl		102	86,8			82,8	86,8		
BKS	15/28	0/3	32/48	25/36	10/22	21/32	14/22	25/36	22/35
Hb	17,0	13,2		13,9	12,3	13,0	14,1	11,6	13,2
Ery	5,36	5,65		5,0	4,9	4,65	5,3	4,2	4,8
HbE	31,8	23,4		27,8	26,4	27,9	26,6	27/6	27/5
DBB	o.B.	o.B.		S	o.B.	S	LSE	E	E
Leu	4600	14500		3000	10900	6800	4800	7300	9700
Kre		1,46	0,53			0,73			
Hst		74,1	64,5			48,2			
Hsr		6,05	5,12			5,2			
RFa									
CRP									
AST									
Na		151	151			128			

Übersicht über sämtliche Laborwerte der Probanden (Fortsetzung)

	V/3	4	5	VI/1	2	3	4	5	6
Bil					0,31	0,43	0,18	0,18	0,3
Thy					10,5	2,2	1,7	6,2	2,7
GOT					5,27	5,27	5,27	9,55	10,6
GPT					5,27	6,34	4,2	4,2	4,2
aPh					2,45	1,05	0,1	0,93	1,1
sPh	0,22		0,15					0,3	
Amy					222	42,0	162	2,4	117,4
Alb					67	67,0	60,0	59,0	65,0
a_1G					3,1	4,1	14,1	4,3	3,8
a_2G					5,4	8,7	8,4	9,4	8,7
beG					4,8	6,4	5,9	10,8	6,8
geG					19,7	13,8	11,3	16,5	15,7
GEW					6,9	6,7	8,4	7,6	7,3
LDH					95	76	67,0	172	67,0
GLi				905	905	825	985	890	795
Cho				230	220	175	200	185	150
Cu					115	67,5	69,9	104	66
Ca					4,8	4,5	4,2	3,2	4,3
K					4,63	4,8	5,17	5,12	4,02
Cl	85,7		89,9					126	
BKS	15/25	10/17	8/17	9/25	20/48	0/2	8/17	5/12	
Hb	15,5	13,1	12,8	14,3		14/1		17,7	12,8
Ery	4,7	4,4	4,7	5,2		4,65		5,65	4,3
HkE	33	29,8	27,2	27,5		30,3		31,4	29,8
DBS	E	L	E	E		S		o.B.	o.B.
Leu	14000	5100	10400	2600		13900		3900	10400
Kre	0,98		0,96					1,26	
Hst	47,6		26,4					19,0	
Hsr	3,5		4,2					6,24	
RFa	Ø	Ø	Ø						
CRP	Ø	Ø	Ø						
AST	k200	k200	k200						
Na	143		134,8					125	

Übersicht über sämtliche Laborwerte der Probanden (Fortsetzung)

	VI/7	VII/1	2	3	4	Benennung:
Bil	0,23	0,23	0,32			mg%
Thy	11,3	2,3	8,6			Maclagan Einheiten
GOT	10,6	8,5	11,65			mU
GPT	6,34	6,34	5,27			mU
aPh	0,65	0,95	1,3			Bessey-Einheiten
sPh				0,44	0,25	Bessey-Einheiten
Amy	54,5	21,4	54,5			mU/l und U/l
Alb	59,5	63,5	53,0			rel. %
a_1G	3,6	3,9	5,2			rel. %
a_2G	8,2	7,4	7,8			rel. %
beG	9,4	7,4	9,9			rel. %
GaG	19,3	17,8	24,1			rel. %
GEw	7,95	7,15	7,75			mg%
LDH	115	67	115			mU
GLi	1160	920	1060			mg%
Cho	200	250	260			mg%
Cu	97,5	83,6	97,7			mVal/l
Ca	2,1	4,0	3,8			mVal/l
K	4,69	4,02	5,35			mVal/l
Cl				84,3	81,6	mÄq/l
BKS	50/62	7/15	10/19	10/20	14/24	
Hb		15,9	19,1	12,3	12,7	g%
Ery		5,15	5,65	4,35	4,8	Mill./mm^3
HbE		30,9	33,8	28,3	26,4	Gamma-gamma
DOB		S	o.B.	LS	LE	S=Stabkernige, L=Lympho,
Leu		6400	19000	9000	6550	E=Eosino.(B=Basoph.,
						M=Mono jew.ermäht)
Kre				1,1	1,21	mg%
Hst				33,7	21,7	mg%
Hsr				5,4	5,3	mg%
RFa						
CRP						
AST						i.E.
Na				143,5	139,1	mVal/l

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. W. Zimmermann für die freundliche Überlassung des Themas, die eingehende Anleitung und die Zeit, die er in zahlreichen Diskussionen über die Arbeit aufwendete.

Meinem Vater, Herrn Dr.med. Klaus Franta danke ich für die freundliche Überlassung seines Labors und des Patientengutes.

Herrn Dipl. Mathematiker Heinrich danke ich für seine Beratung in statistischen Fragen und nicht zuletzt für die Berechnung des chi-Quadrat-Testes.

Lebenslauf

Am 9. Mai 1949 wurde ich als Sohn des damaligen cand.med. Klaus Franta und seiner Ehefrau Ruth geb. Friedel in Landau/Pfalz geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1955 bis 1959 in Landau. Im Jahre 1959 trat ich in das altsprachliche Gymnasium Landau (Eduard-Spranger-Gymnasium) ein und legte dort 1968 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich an der Universität des Saarlandes mit dem Studium der Medizin, bestand nach dem Sommersemester 1969 das Vorphysikum und nach drei weiteren Semestern im Frühjahr 1971 das Physikum. Nach sechs klinischen Semestern an der Medizinischen Fakultät des Saarlandes, lege ich im Juni 1974 das Staatsexamen ab.